Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

UNTERSUCHUNGEN ZUR SUPPRESSIONSTHERAPIE MIT SCHILDDRÜSENHORMONEN NACH THYREOIDEKTOMIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Saleh Mutturdi
aus Benghazi/Libyen

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0063

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

UNTERSUCHUNGEN ZUR SUPPRESSIONSTHERAPIE MIT SCHILDDRÜSENHORMONEN NACH THYREOIDEKTOMIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Saleh Mutturdi
aus Benghazi/Libyen

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp

Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. K. Anger
(Professor Dr. U. Feine)

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite :
1.	EINLEITUNG	1
2.	ALLGEMEINES	3
2.1	Ätiologie der Struma maligna	3
2.2	Histologische Klassifikation	4
	A-Karzinome	5
	B-Sarkome	5
	C-Andere maligne Geschwülste	5
	D-Metastasen	5
2.3	Diagnostik und Klinik	8
2.4	Therapie der Struma Maligna	9
2.5	Nachsorge	10
3.	PATIENTEN UND METHODIK	12
3.1	Patienten	12
3.2	Tests	14
3.2.1	TRF-Test	14
3.2.2	Thyroxin-in-vitro-Test	15
3.2.3	TSH-RIA und T3-RIA	15
3.3	Untersuchungsablauf	17
4.	ERGEBNISSE	17
4.1	Kasuistik	17
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	32
5.	DISKUSSION	34
6.	ZUSAMMENFASSUNG	40
7.	LITERATUR	41

1. EINLEITUNG

Das Schilddrüsenmalignom nimmt in großen Krebsstatistiken einen hinteren Rang ein (4). Es gehört mit einem Anteil von 0,4 - 2,7% der Neoplasmen in Sektionsgut zu den seltenen Tumoren (15-33-46-64-82). Heilungsaussichten und Prognose werden bei Schilddrüsentumoren trotz unzweifelhafter Fortschritte durch eine rechtzeitig eingeleitete moderne Kombinationstherapie nach wie vor sehr wesentlich vom Lebensalter (80-83), vom histologischen Typ (64) und vom Stadium des Geschwulstwachstums mitbestimmt.
Die differenzierten Schilddrüsentumore haben auch, wenn Metastasen vorliegen, eine bessere Prognose (1-51-73). Dies hängt jedoch von der richtigen Behandlung ab, die fast immer mehrere Behandlungstypen miteinander kombinieren sollte, um optimale Resultate erreichen zu können. Sie wird in folgender Form durchgeführt:

1. Totale Thyreodektomie.
2. Ausschalten des verbliebenen Schilddrüsenrestes mit Radiojod bei differenzierter Histologie.
3. Totale Suppression der Hypophysenaktivität durch hohe Dosen von Schilddrüsenhormonen.

Diese Suppression der Hypophysenaktivität kann durch Trijodthyronin (T3) oder Thyroxin (T4) durchgeführt werden.
Für die Suppression durch Trijodthyronin sprechen erstens seine kurze Halbwertszeit, damit kurz nach Absetzen des Medikamentes keine suppressive Wirkung auf jodspeicherndes Gewebe mehr vorhanden ist und somit binnen weniger Tage wieder eine sinnvolle Radiojoddiagnostik durchgeführt werden kann, zweitens die Kontrollierbarkeit von Suppression und Metastasen an Hand der Thyroxinbestimmung.

Für die Suppression mit Thyroxin spricht andererseits die gleichmäßigere Suppression und Substitution.
Die Frage der optimalen Substitution läßt sich beantworten, seit dem uns die außerordentlich empfindlichen Radio-Immuno-Assays (kurz RIA genannt) zur Messung der Serumkonzentration von Trijodthyronin Thyroxin und TSH und damit der Hypophysentätigkeit und der Verweildauer von therapeutisch zugeführten Hormonen zur Verfügung stehen. Für die optimale Suppression wird gefordert, daß die basale Thyreotropinkonzentration nicht meßbar und die Hypophyse durch Thyreotropinreleasing-Faktor (TRF) nicht stimulierbar ist.
Umgekehrt eignen sich athyreoten bzw. thyreopriven Patienten nach Behandlung einer Struma maligna sehr gut, um die Wirkung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) auf die Hypophyse und deren Dauer zu überprüfen. Diese Frage hat auch bei anderen Indikationen zur Hormontherapie der Schilddrüse eine Bedeutung, etwa in der Therapie der Struma diffusa, wo die Frage besteht, inwiefern eine lang andauernde Hormonsubstitution zu einer Hypotrophie und Funktionseinschränkung der Hypophyse führt.
Aus diesem Grunde haben wir an einem eigenen Material von 14 thyreopriven Patienten mit Struma maligna die Wirkung von T3- und T4 Substitution sowie deren Absetzen auf T3, T4, und TSH-Konzentration und die Stimulierbarkeit der Hypophyse mit TRF überprüft.

Fragestellung :
Reicht eine hohe T3-Suppression zur geforderten Stillegung der Hypophyse aus ?
Reicht die ohne Zeichen der Hyperthyreose vertragene T4-Substitution zur Stillegung der Hypophysentätigkeit aus ?
Wie lang nach Absetzen der Suppressionstherapie dauert es, bis die Hypophysentätigkeit in Gang kommt ?

Struma Maligna

2. ALLGEMEINES

Das Schilddrüsenmalignom gehört in den Krebsstatistiken mit weniger als 1% zu den seltenen Tumoren (1-4), allerdings macht es in einem großen Sektionsgut 2,7%der Malignome (1-15-33-46-64-82).

Das spricht für die relative Gutartigkeit und den langen Verlauf der Schilddrüsenmalignome, da die Hälfte zu Lebzeiten nicht entdeckt werden. Die Angaben der Weltliteratur im Bezug auf die Geschlechtsverteilung sind widersprüchlich. Einige Autoren ermitteln einen Quotient von 2 : 1 zugunsten des männlichen Geschlechts (4), andere ein Verhältnis von 3 : 1 für die Frau (1-56-73-94).

Die Altersverteilung betont eine Prädisposition des 4-6 Dezeniums (1-28-35-37-57-64-68-73), bei den differenzierten Tumoren zusätzlich 2-3 Dezenium.

2.1 Ätiologie der Struma maligna

Für die Ätiologie kann in einzelnen Fällen eine Röntgenbestrahlung insbesondere im Kindesalter verantwortlich gemacht werden (1-44-90). Über solche Auswirkungen im Experiment und beim Menschen berichteten seit 1950 vorallem DONIACH (13-14) und LINDSAY (53-54). Ganz in diesem Sinne konnten Beobachtungen verwertet werden, daß hohe Strahlendosen nicht oder selten kanzerogen wirkten, da sie durch nahezu vollständige Zerstörung des empfänglichen Gewebes auch den Boden für eventuelle Mutationen vernichten, wogegen kleinere Dosen eher eine Neoplasma induzieren (53-62). Grundsätzlich gleichen sich die zytologischen und histologischen Veränderungen nach einer Gabe von 131Jod und nach Röntgenbestrahlung (53-54).

Die Ergebnisse der Untersuchungen von SOCOLOW et Mitarb. von Nagasaki und Hiroschima (84), sowie Untersuchungen bei den Marshall-Inselbewohnern, die 1954 radioaktiven fallout versehentlich ausgesetzt waren, erbrachten bei Schilddrüsenmalignomen ebenfalls neben der Abhängigkeit von der Distanz zum Explosionszentrum eine positive Korrelation zum jugendlichen Alter der Patienten.

Nach LANGHANS, WEGELIN, DE QUERVAIN und WALTHARD ist die Struma maligna mit der Adenombildung eng verknüpft (93). Den von BERARD und DUNET 1924 geprägten Satz, daß die Struma Maligna das Abbild derjenigen des endemischen Kropfes sei, wurde auch in der umfassenden Monographie DE QUERVAIN'S 1941 zitiert (68). Dem stimmten die meisten deutschsprachigen Autoren in den Veröffentlichungen der letzten Jahre sinngemäß zu. Auch in 2 Dissertationen aus der hiesigen Klinik scheint das Untersuchungsmaterial diese Ansichten zu stützen (57-77).

Diesen Behauptungen wird durch andere epidemiologische Studien, vorgetragen auf dem UICC-Kongreß 1968, widersprochen. Danach scheint beim Menschen die Malignomhäufigkeit im Kropfendmiegebieten n i c h t erhöht zu sein.

Andere Annahmen zur Ätiologie wie Jodmangel oder familiäre Veranlagung bleiben Spekulationen (1).

2.2 Histologische Klassifikation

Eine vereinfachte Klassifikation der Schilddrüsenmalignome anzuwenden, hat in den letzten Jahren in Europa die auf dem Gebiet der Schilddrüse tätigen Pathologen in zunehmendem Maße beschäftigt (16-20-29-30-79-101).

Die 1968 von der WHO durch ÜHLINGER (89) zur Diskussion gestellte vereinfachte Nomenklatur wurde durch HEDINGER et al.(30) überarbeitet und 1974 der WHO vorgestellt.

Tab.

A - Karzinome

1) papilläres Karzinom) differenzierte Karzinome
2) follikuläres Karzinom)
3) Plattenepithelkarzinom
4) medulläres Karzinom
5) anaplastische (undifferenzierte) Karzinome : kleinzellig, spindelzellig, polymorph- oder riesenzellig

B - Sarkome

1) Fibrosarkom
2) Osteosarkom und andere

C - Andere maligne Geschwülste

1) Karzinosarkom
2) malignes Hämangioendotheliom
3) maligne Lymphome

D - Metastasen

A - Karzinome

1) papilläres Karzinom : dessen Häufigkeit in Endemiegebieten nach WALTHARD (31) zunimmt und zahlenmäßig in den europäischen Berichten eine bedeutende Rolle einnimmt (44-47-65-70).

Charakteristischerweise metastasieren sie lymphogen. Fernmetastasen kommen nur in 9% (52), regionäre cervicale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen in 40% (52) bzw. 50 - 75 % (27-98) vor. Es ist der häufigste Typ in Nicht-Endemiegebieten (10) und entsteht aus normalem Schilddrüsengewebe (52). Bemerkenswert ist das häufige Auftreten von papillären Karzinomen bei Schilddrüsenmalignomen von Kindern und Jugendlichen, die Jahre zuvor Bestrahlungen der Halsregion erhalten hatten (38-44-90-98-99). Die Prognose ist günstig, die Metastasen meist hormonell aktiv (1).

2) follikuläres Karzinom: dieser Typ von Karzinom umfaßt noch in der Wegelin'schen Nomenklatur getrennt aufgeführte Untergruppen verschiedener Malignität. Es wird in seiner Häufigkeit zwischen 15 - 30% aller Fälle angegeben (1). Es kommt überwiegend im üblichen Karzinomalter und neigt zur frühen Metastasierung, hämatogen in Lungen, Skelett und Lymphknoten (1-73). In der hiesigen beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 59% (1).

3) Plattenepithelkarzinom: in seiner verhornenden und nichtverhornenden Form entsteht das Plattenepithelkarzinom durch Metaplasie des Follikelepithels zum Plattenepithel (29-93). Es ist äußerst selten und soll lymphogen metastasieren, infiltrierend wachsen und ist von hoher Malignität (27-32).

4) Medulläres Karzinom: nimmt eine besondere Stellung ein, da es erstens histogenetisch von den C-Zellen der Schilddrüse ausgeht, zweitens TSH-unabhängig ist (11), drittens Calcitonin produziert. Das Serumcalcitonin beträgt das 100 - 600fache des Normalwertes (61).
Die Häufigkeitsangaben für das medulläre Karzinom schwanken zwischen 1,2% (40) und 10% (1-43). Die relative Gutartigkeit beruht auf der Tatsache, daß es langsam metastasiert (1-73).

Besonderheiten dieses Karzinoms sind das Vorkommen einer familiären Form kombiniert mit anderen endokrinen Tumoren (11-41-92-96), die endokrine Symptomatik mit dem Leitsymptom Durchfälle, jegliches Fehlen einer Jodspeicherung und die Strahlenresistenz.

5) Anaplastisches Karzinom (entdifferenziertes Karzinom) : zu dieser Gruppe werden alle weitgehend entdifferenzierten Karzinome gezählt, also alle entdifferenzierten Geschwülste mit vermutetem oder gesichertem epithelialem Ursprung.

a-Kleinzelliges Karzinom: in seiner diffusen Form erinnert es an ein Lymphom, woran differential diagnostisch gedacht werden muß (20-27-29-31-58). Die Diagnose muß dann durch den Nachweis von epithelialer Zellordnung gesichert werden.

b-Großzelliges Karzinom: durch rasches Wachstum mit lokaler Destruktion charakterisiert, eghört es mit den Sarkomen zu den bösartigsten menschlichen Tumoren. Die Metastasierung erfolgt hämatogen und lymphogen vorwiegend in Lunge und Pleura.
Über das Auftreten von anaplastischen Karzinomen in Kombination mit differenzierten Karzinomen sind Berichte in der Literatur nicht selten (21-58-63-69-71-75-76-102).

B-Sarkome :
Definitionsgemäß sind es nicht-epitheliale Tumore, zu denen nach von HEDINGER und SOBIN erarbeiteten neuesten Klassifizierungsvorschlägen der WHO (30) nur noch die Fibrosarkome, Osteo-, Chondro- und Myxosarkome angehören. Die Prognose wird wie bei dem anaplastischen Karzonom durch das rasche destruierende Wachstum allgemein gleich schlecht beurteilt.

C-Andere maligne Geschwülste :

Das maligne Lymphom tritt selten primär in der Schilddrüse auf (31), am ehesten als Lymphosarkom oder Retikulumzellsarkom (20-32). Das Karzinosarkom wird am ehesten zu den anaplastischen Karzinomen zugerechnet (91).

Das maligne Hämangio endotheliom wird als mögliche Entität seit dem UICC-Kongreß 1968 auch von einigen amerikanischen Pathologen anerkannt (49).

D-Metastasen :

Obwohl sie klinisch wenig in Erscheinung treten, sind Metastasen in der Schilddrüse nach SILBERBERG und VIDON (Zitat n. 20-58) bei Sektionen von Patienten mit metastasierenden Tumoren in 24 % dieser Fälle nachweisbar. Am häufigsten sind Bronchial-, Nieren- und Mama-Karzinome, sowie maligne Melanome.

2.3 Diagnostik und Klinik

Eine Frühdiagnostik der Struma maligna scheint aus zwei Gründen fast aussichtslos. Erstens die frühe Metastasierung ohne makroskopische Ausprägung des Primärtumors, die dazu führt, daß ein großer Teil der malignen Strumen erst aufgrund der histologischen Untersuchung von Metastasen diagnostiziert wird. Zweitens entsteht die Struma maligne häufig in Knotenstruma, die in Kropfendemiegebieten so häufig sind, daß sie als Variante angesehen werden, und so müssen die Mehrzahl der Symptome der malignen Strumen als Spätsymptome angesehen werden. Die klassischen (spät) Symptome sind : Schluckunverschieblichkeit, derbe und höckerige Konsistenz, Rekurven Sparese, Einflußstauung, Stridor, Schluckbeschwerden, zu den Ohren und Hinterkopf ziehende Schmerzen, regionäre Lymphknoten- und Fernmetastasen.

Ein Schilddrüsenszintigramm ist bei jeder Struma durchzuführen. Bei klinischem Verdacht auf Magl inität wird nach Gabe von einer höheren Nuklid-Dosis O,1 - O,3 mCi 131J im Anschluß an das Schilddrüsenszintigramm ein Ganzkörperszintigramm geschrieben, um eventuell vorhandene Metastasen zu lokalisieren.
Die Feinnadelpunktion kalter Knoten mit Zytodiagnostik ist vor allem bei schnell entstandenen isolierten Knoten heute als Mittel der Wahl anzusehen (2O-45-48).
Thermographische Untersuchungen werden unterschiedlich beurteilt. Bei vorher szintigraphi sch untersuchten und operativ als maligne gesicherten kalten Knoten zeigt das Thermogramm meist einen deutlichen warmen Bezirk als Hinweis auf eine gesteigerte Trophik des Malignoms (67-74-78-88).
Für das Fluoreszenz-Scanning reichen die bisherigen Erfahrungen zur Beurteilung des Nutzens in der Diagnostik nicht aus.

2.4 Therapie der Struma Maligna

Die hi stologische Klassifikation muß sowohl bei klinischen Überlegungen bezüglich Therapie und Prognose als auch bei allgemein statistischen Vergleichen festgelegt werden, genau wie die Tumorausbreitung in TNM-System.
Die Therapi e der Wahl ist bei allen malignen Strumen, unabhängig vom klinischen Stadium, die radikale Thyreodektomie mit der schonenden Entfernung der sichtbar befallenen Lymphknoten durch den Chirurgen (7-26-35-36-97). Im übrigen richtet sich das Therapieschema nach der histologi schen Klassifikation und nach dem Tumorstadium, das genau angegeben werden muß.
Bei medullären Karzinomen wird wegen der guten Prognose (langsame Metastasierung), der fehlenden Chance einer Jodspeicherung und der Strahlenresistenz auf jede Nachbehandlung verzichtet.

Da keine TSH-Suppression erforderlich ist, wird es lediglich eine gute Schilddrüsensubstitution mit einem Thyroxinpräparat eingeleitet, wobei 100 g ausreichen (1).

Bei allen entdifferenzierten Tumoren folgt auf die Radikaloperation innerhalb 4 - 7 Wochen eine lokale externe Nachbestrahlung (1-85). Auch hier wird eine Substitutionstherapie mit 100 - 150 g durchgeführt. Bei den differenzierten Karzinomen der Schilddrüse wird zunächst der verbliebene Schilddrüsenrest (trotz Operation bleiben meist kleine Reste von Schilddrüsengewebe) mit einer Radiojodtherapie ausgeschaltet, wobei für die erste Therapie 30 - 80 mCi (1) bzw. 100 - 200 mCi 131 J (34) ausreichen. Mit dieser Therapiedosis wird ein Ganzkörperszintigramm angefertigt, das durch die hohe Impulsart besser als das diagnostische Szintigramm geeignet ist, um kleine Metastasen aufzudecken. Nach dieser Therapie wird wie bei den übrigen Tumorformen die Substitution eingeleitet, allerdings mit einem Trijodthyroninpräparat in Unterdosierung um vorhandene Metastasen durch hohe TSH-spiegel zum Speichern zu bringen.

Eine externe Nachbestrahlung wird hier erst durchgeführt, wenn die Histologie einen Mischtumor ergab.

Über neuere Zytostatika wie Adriamycin und Bleomycin liegen bisher zu wenig Erfahrungsberichte vor, um darüber urteilen zu können (23).

2.5 Nachsorge

Im Mai 1973 haben deutsche Schilddrüsenexperten (48) folgende Richtlinien für die Häufigkeit der Therapiekontrollen aufgestellt:

"Bei differenzierten Karzinomen in den ersten 5 Jahren halbjährliche Kontrolle von Lokalbefund und Röntgenuntersuchung des Thorax sowie gegebenenfalls Szintigraphie mit Radiojod und anderen Radiopharmaka.

Zusätzlich natürlich zwischenzeitliche Kontrollen der in-vitro-Werte von T3 und T4 unter laufender Hormonmedikation.
Nach Ablauf von 5 Jahren sollte bei Rezidivfreiheit alle 2 Jahre ein Ganzkörperszintigramm durchgeführt werden (50), nach anderen Autoren (90) alle 5 Jahre.
Bei den undifferenzierten Karzinomen muß sich das Augenmerk auf klinische Befunde und allgemein szintigraphische Untersuchungen richten.

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Patienten

Es wurden Patienten ohne nachweisbare Metastasen untersucht. Schilddrüsenreste und eventuell ursprünglich vorhandene Metastasen waren durch Neck Dissektion, externe Bestrahlung oder durch Radiojodbehandlung elemeniert. Die Elimination ist in der hiesigen Klinik üblicherweise nicht ganz komplett, sondern wird bis zur Speicherung von weniger als 2 % als ausreichend angesehen. Die Histologie des Tumors war bei allen Patienten als gut differenziert bezeichnet worden. Die nächste Tabelle zeigt die wichtigsten Daten.

Nr.	Patient	Alter	Histologie +)	Präparat ++)	Substitution	max. Speicherung
1	D. R	28 J	Typ Nr. 1	Thybon	100 g Trijodthyronin	2,2 %
2	K.A	63 J	Typ Nr. 2	Thybon forte	100 " " "	1,9 %
3	E.H	63 J	Typ Nr. 1-2	Thybon forte	100 " " "	1,9 %
4	T.E	58 J	Typ Nr. 1	Thybon forte	50 " " "	2,7 %
5	Z.H	55 J	Typ Nr. 1	Thybon	60 " " "	2,4 %
6	P.O	45 J	Typ Nr. 1	Thybon forte	150 " " "	1,5 %
7	P.K	54 J	Typ Nr. 1-2	Thybon	90 " " "	2,3 %
8	Ki.An	26 J	Typ Nr. 1-2	Thybon	120 " " "	2,7 %
9	R.H	64 J	Typ Nr. 1	Thybon forte	100 " " "	2,7 %
10	Ro.H	35 J	Typ Nr. 1	Thybon forte	100 " " "	2,6 %
11	S.A	61 J	Typ Nr. 1	Thybon	80 " " "	3,1 %
12	J.H	42 J	Typ Nr. 2	Thybon forte	150 " " "	2,1 %
13	E.E	46 J	Typ Nr. 1	Novothyral	125 " L-Thyroxin 25 " Trijodthyronin	2,1 %
14	B.A	19 J	Typ Nr. 1	Novothyral	200 " L-Thyroxin 40 " Trijodthyronin	2,5 %

+) Histologie der differenzierten Schilddrüsenmalignome
(näheres siehe Kapitel Struma maligna
Typ 1 - Papilläres Karzinom
Typ 2 - Follikuläres Karzinom.

++) Thybon und Thybon forte der Firma HOECHST
Novothyral der Firma Merck.

3.2 Die Tests

3.2.1 TRF-Test (Thyreotropin Releasing Faktor) :

Nachdem die Aufklärung der Struktur und die Synthese des Thyreotropin Releasing Faktor (TRF) gelungen ist (5-6-8-19), steht jetzt das synthetische hypothalamische hypophyseotrope Hormon für die Anwendung in der Klinischen Diagnostik zur Verfügung.

Prinzip :

TRF steuert die Synthese und Freisetzung (Release) des TSH (Thyreotropin) aus dem Hypophysenvorderlappen. Der Test dient: a) der Bestimmung der thyreotropen Kapazität des Hypophysenvorderlappen

b) dem Nachweis der Integrität des Regelkreises.

Methode :

a) Bestimmung des TSH-basalwertes im Serum (TSH-RIA)

b) Injektion (i.v.) von 1 Ampulle zu 1 ml mit O,2 mg Relefact TRH der Firma Hoechst

c) 15, 45 und 135 Minuten später erneute TSH-Bestimmung im Serum.

Deutung :

1. Die spezifische prompte Steigerung der Serumspiegel von TSH durch eine TRF-Injektion, mit der radioimmunologischen TSH-Bestimmung gemessen, ist diagnostisch der Beobachtung peripherer Parameter, z.B. Thyroxin-Bestimmung, vorzuziehen (24-25-18-59-60).

2. Die primäre (thyreogene) Hypothyreose weist im Vergleich mit Schilddrüsengesunden einen erhöhten Anstieg des TSH-Spiegel nach TRF-Belastung auf, auch bei latenter "präklinischer" Hypothyreose (24-59).

3. Bei Hyperthyreose sind die Ausgangs-TSH-Spiegel erniedrigt und fehlt die Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF, so daß eine TSH-Antwort auf eine TRF-Belastung gegen eine Schilddrüsenüberfunktion spricht (18-24-25-59).

3.2.2 Thyroxin-in-vitro-Test der Firma Byk Mellinkordt (Reno-Mat T4) :

Prinzip :

Die Gesamtthyroxin-Konzentration des Plasmas wird durch eine kompetitive Verdrängung mit radioaktivem L-Thyroxin an Thyroxin-bindendem Clobulin (TGB) bestimmt.

3.2.3 TSH-RIA sowie T3-RIA wurden in der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt. Das Material wurde von verschiedenen Quellen [+)] bestellt und die Jodierung in der o.g. Klinik durchgeführt.

[+)] Die Quellen :

1. Jod^{125} von der Firma AMERSHAM-BUCHLER
2. MRC-Standard med.surg.
3. zu jodierende TSH von NEH - USA
4. TSH-Antikörper von NEH - USA
5. T3 - Antikörper von der MAYO-Klinik, T.J. Hockert

Prinzip der RIA's : Bei dieser Bestimmung reagieren das Hormon aus dem Serum und ein zugefügtes, radioaktives Hormon mit einem spezifischen Antikörper. Während der Inkubation bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex, dessen radioaktivität von der Serumhormonkonzentration abhängt.

Nach Trennung des Antikörpergebundenen vom freien Hormon wird sein Anteil gemessen und mittels Eichkurve die Serumkonzentration bestimmt.

Durchführung :

Bei TSH-RIA
1) 24 Stunden kalte Vorinkubation
2) 36 Stunden warme Nachinkubation
3) Die Trennung geschieht durch einen Doppelantikörper.

Bei T3-RIA
1) 24 Stunden kalte Vorinkubation
2) 24 Stunden warme Nachinkubation
3) Die Trennung geschieht durch ein Adsorberharz.

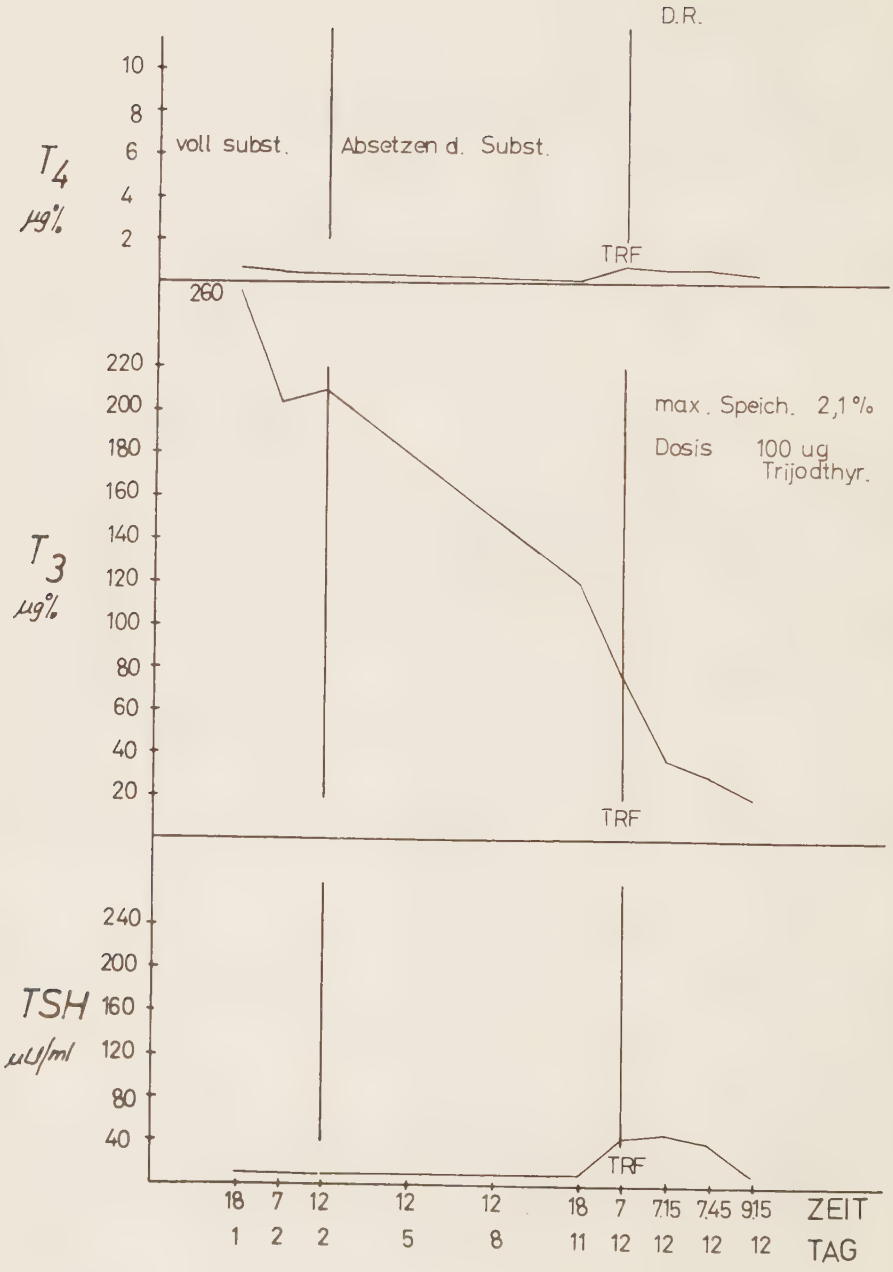
3.3 Untersuchungsablauf

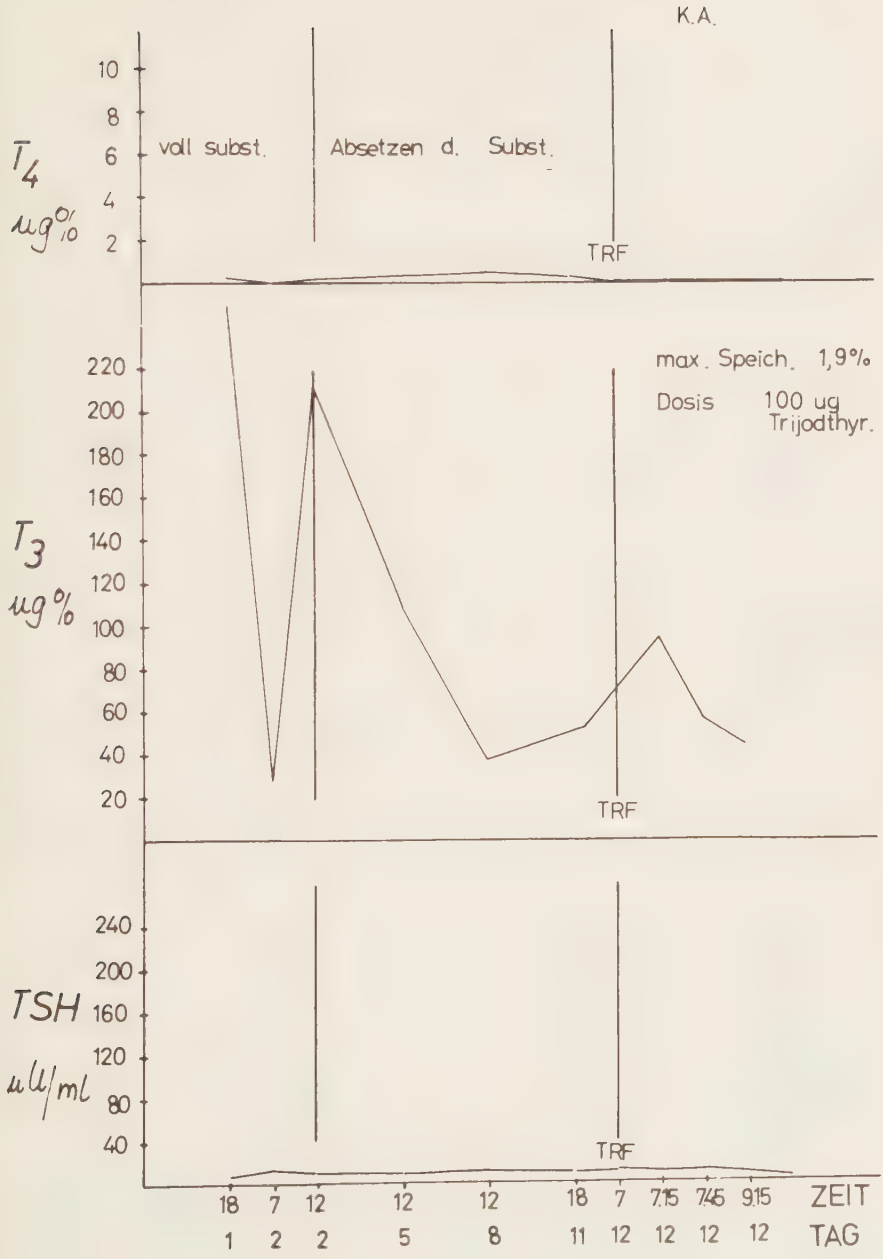
Den Untersuchungsablauf versucht die nächste Tabelle zu veranschaulichen.

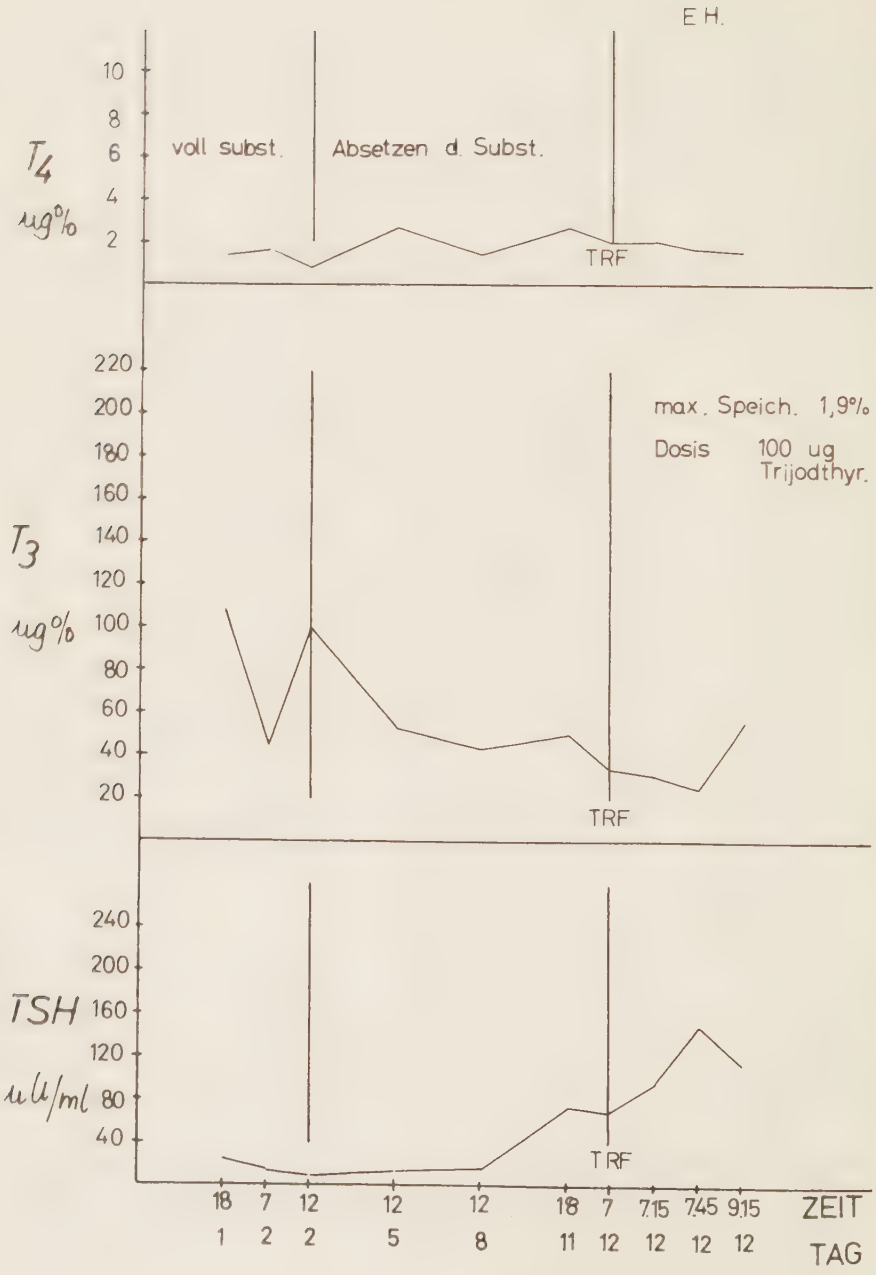
	Blutabnahme zur Bestimmung von T3-RIA T4 TSH-RIA	
	Substitution der Patienten	
	Trijodthyronin	Thyroxin/Trijodthyronin
1. Unter voller Substitution	Tagesprofil um 7^{00} - 12^{00} - 18^{00} Uhr	Tagesprofil um 7^{00} - 12^{00} - 18^{00} Uhr
2. Absetzen der Substitution	nach 3 Tagen um 12^{00} Uhr nach 6 Tagen um 12^{00} Uhr nach 10 Tagen um 12^{00} Uhr	nach 7 Tagen um 12^{00} Uhr nach 14 Tagen um 12^{00} Uhr nach 28 Tagen um 12^{00} Uhr
3. ohne Substitution	am 11. Tag um 7^{00} Uhr anschließend TRF - Test	am 29. Tag um 7^{00} Uhr

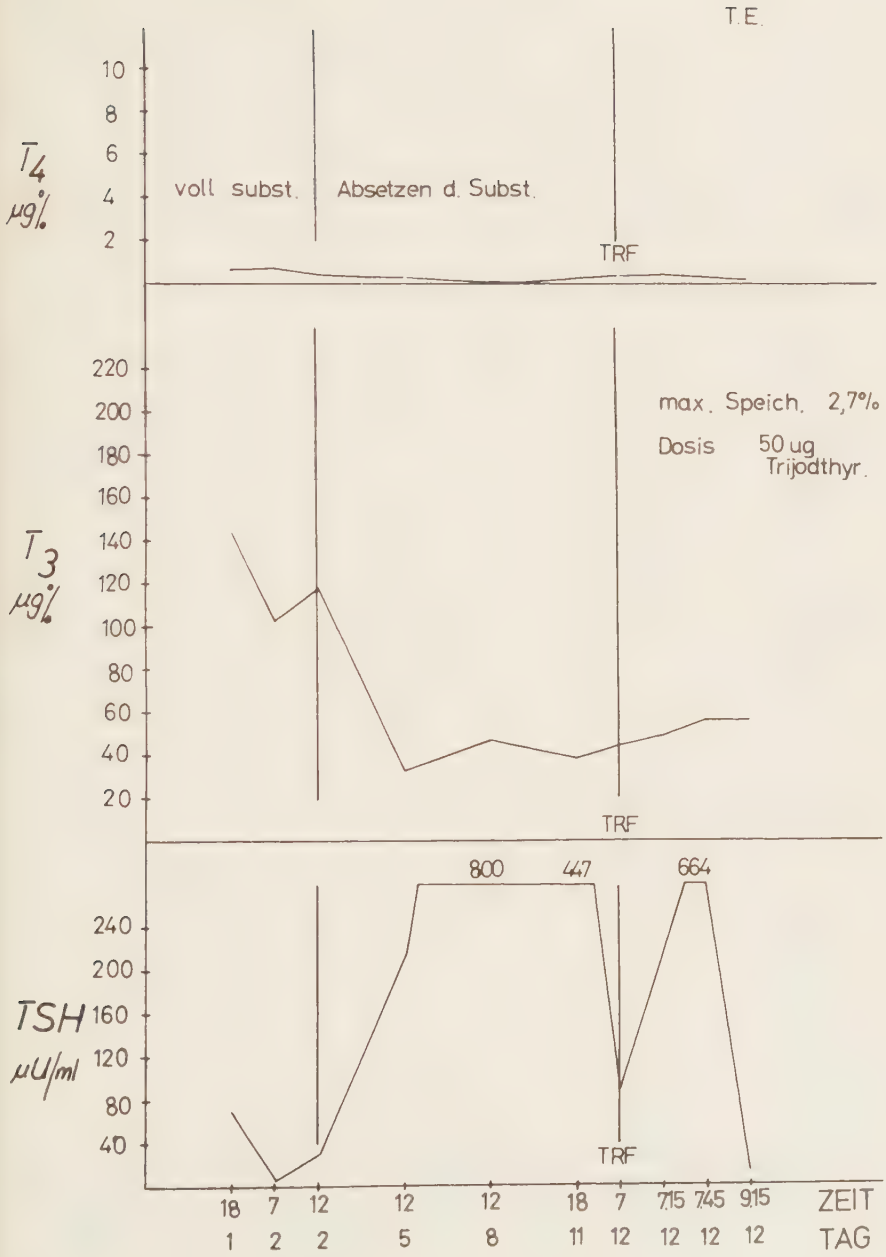
4. ERGEBNISSE

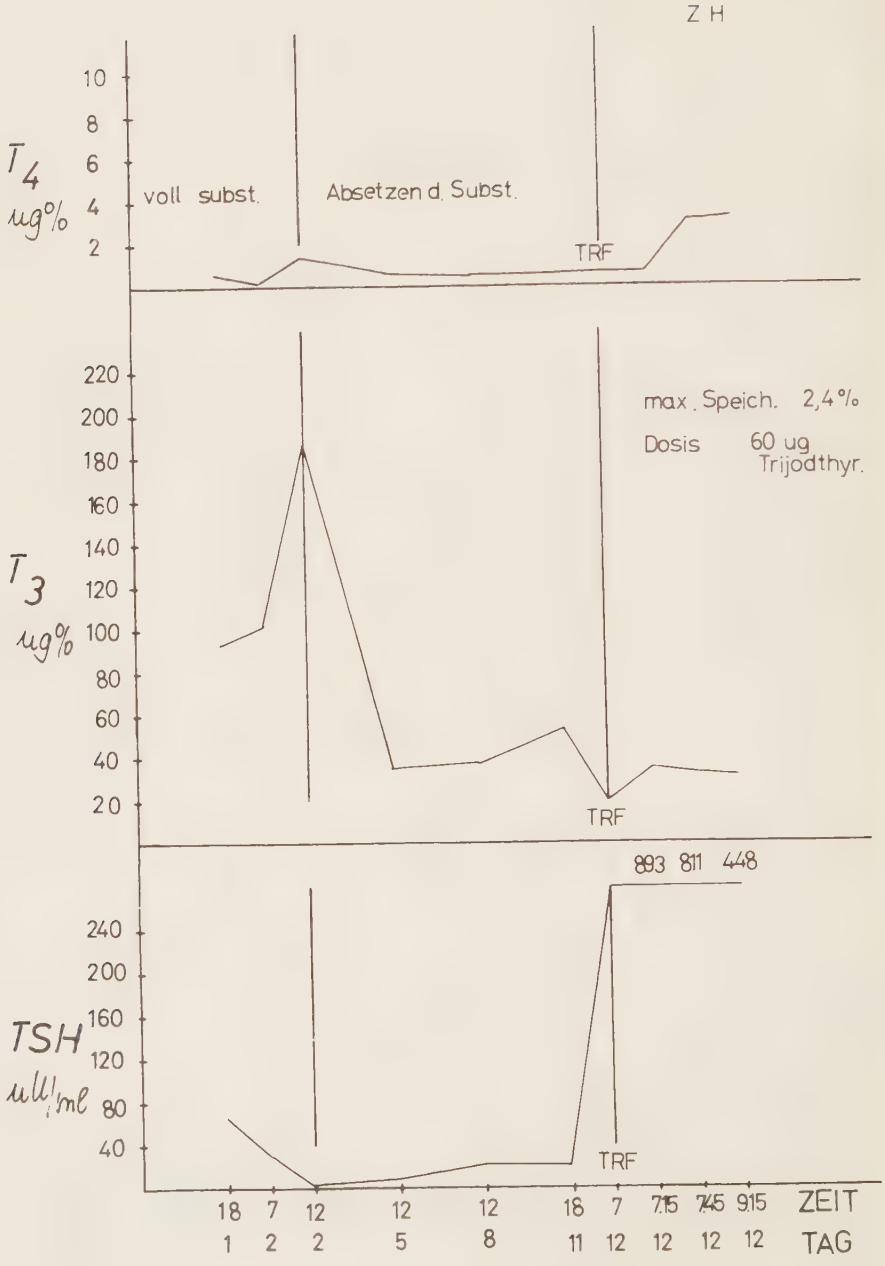
4.1 Kasuistik : Die 14 untersuchten Patienten verhielten sich sehr unterschiedlich. Ihre Hormonkonzentration im Ablauf der Untersuchungen sind daher in den folgenden Abbildungen einzeln dargestellt.

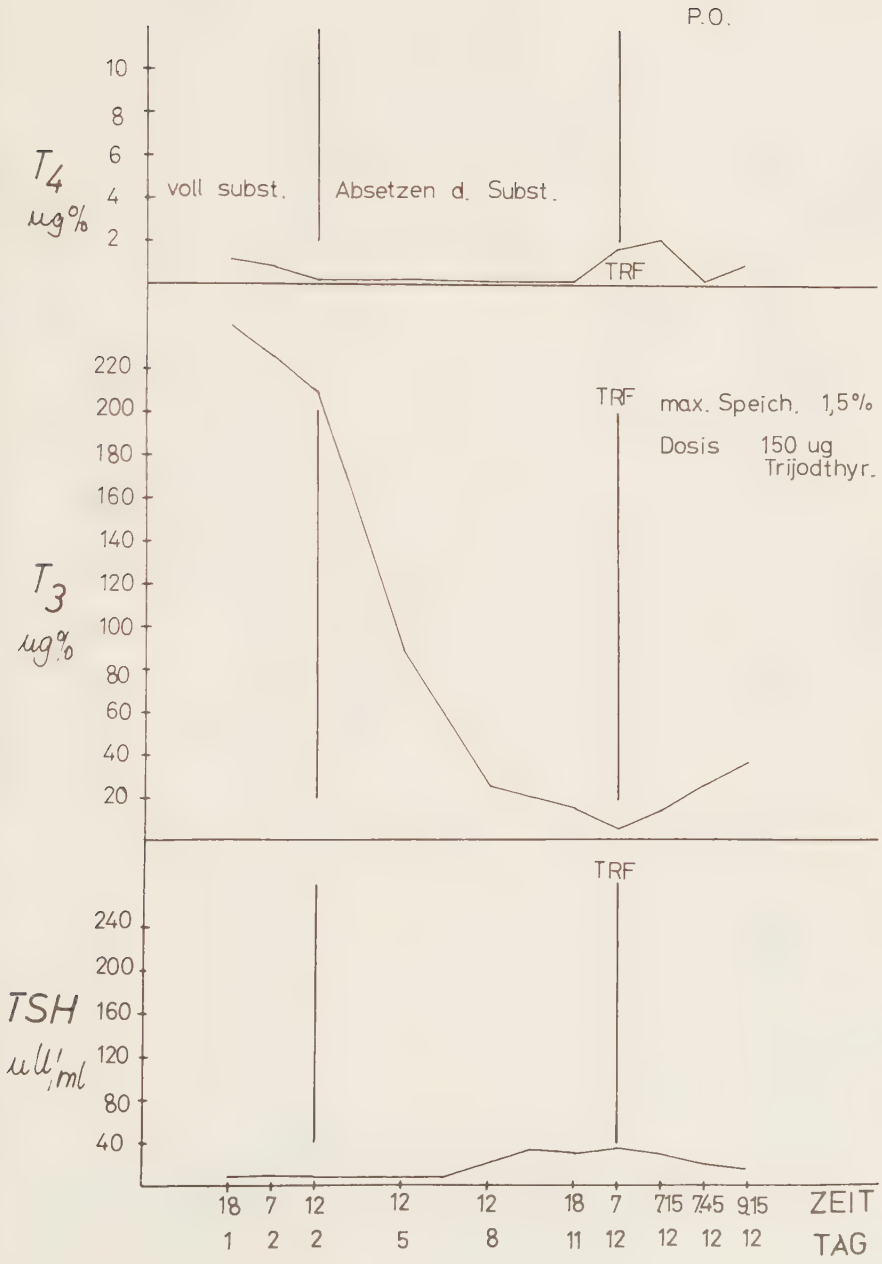

D.R.
10
8
6
4
2
T4
µg%
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
260
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
T3
µg%
max. Speich. 2,1 %
Dosis 100 ug
Trijodthyr.
TRF
240
200
160
120
80
40
TSH
µU/ml
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

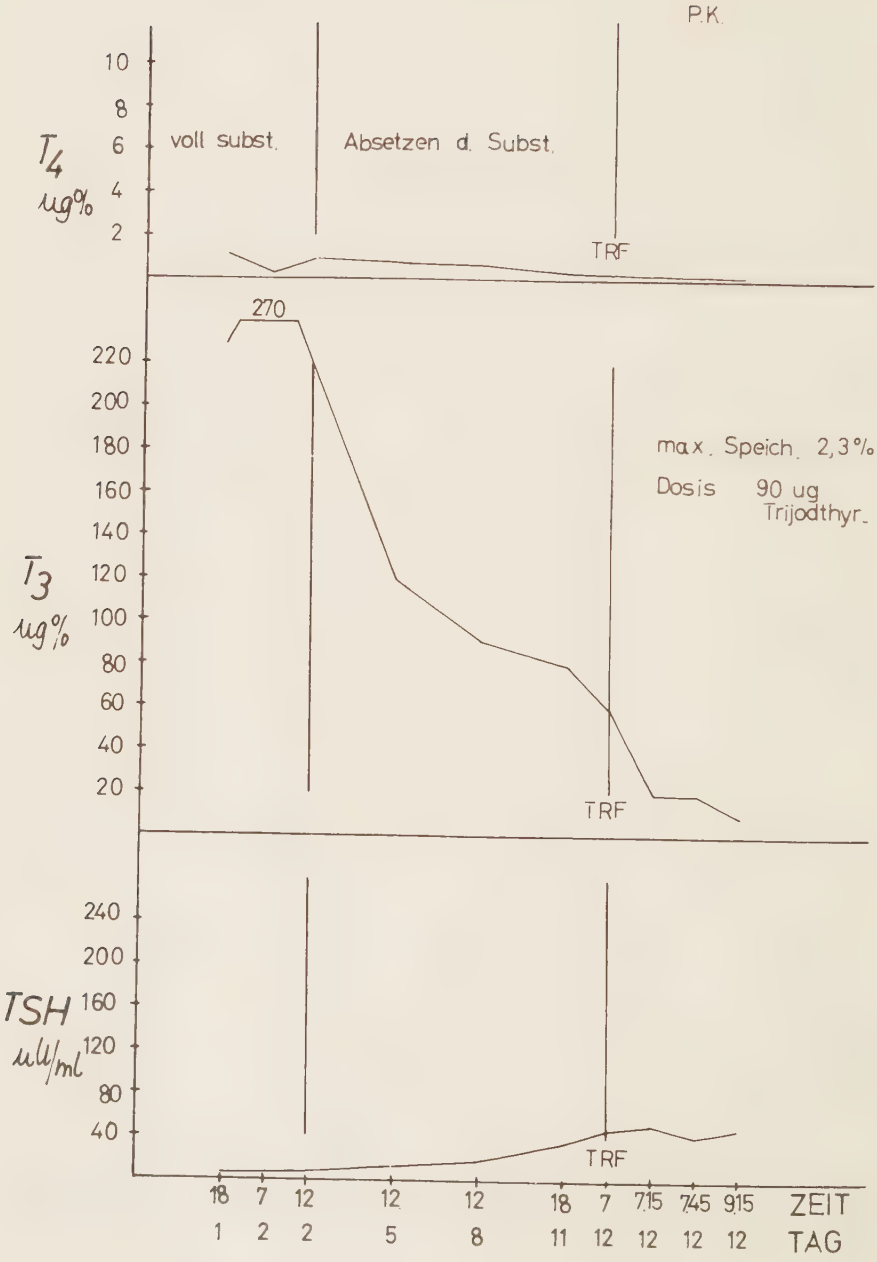

K.A.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 1,9%
Dosis 100 ug Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

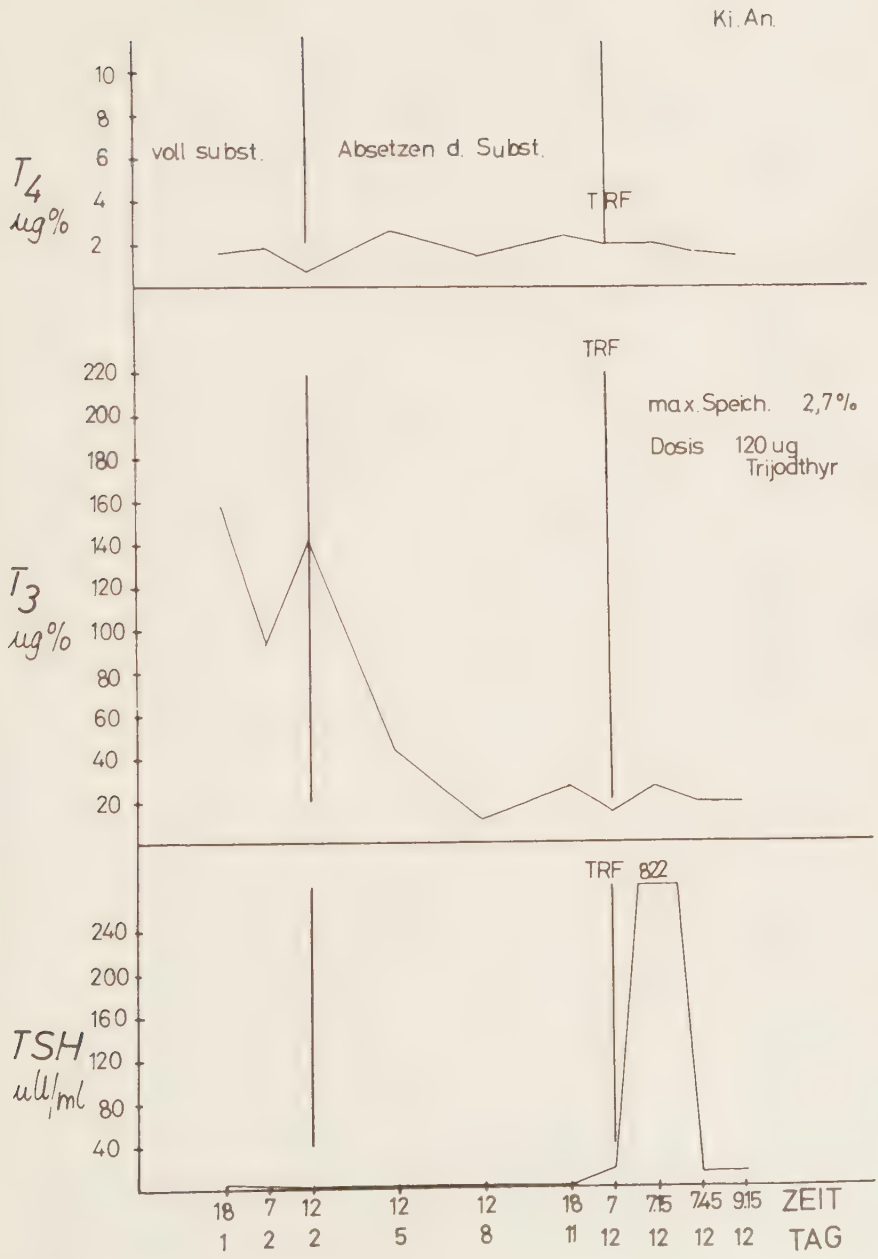

E.H.
T_4
µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3
µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 1,9%
Dosis 100 ug
Trijodthyr.
TRF
TSH
µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

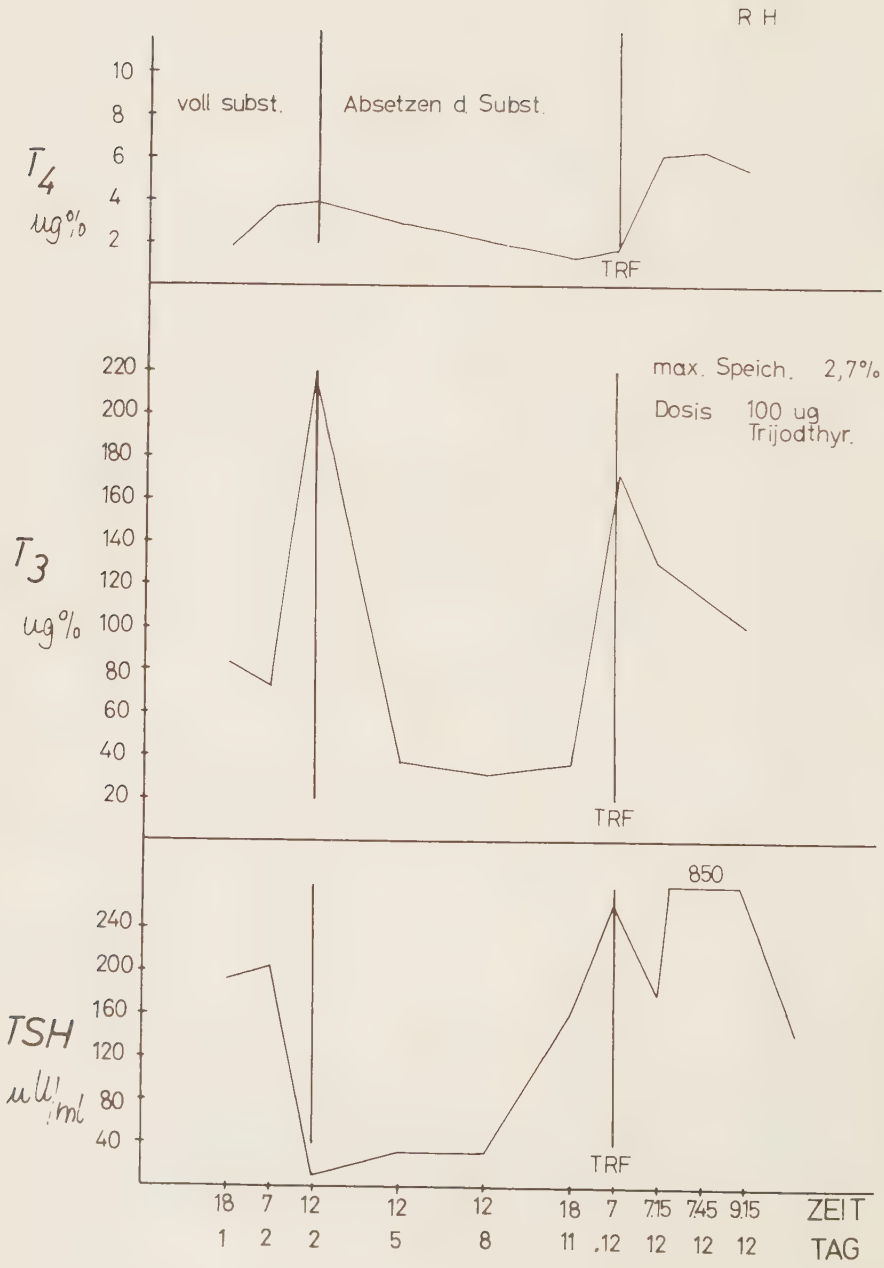

T.E.
T4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,7%
Dosis 50 ug Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
800
447
664
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

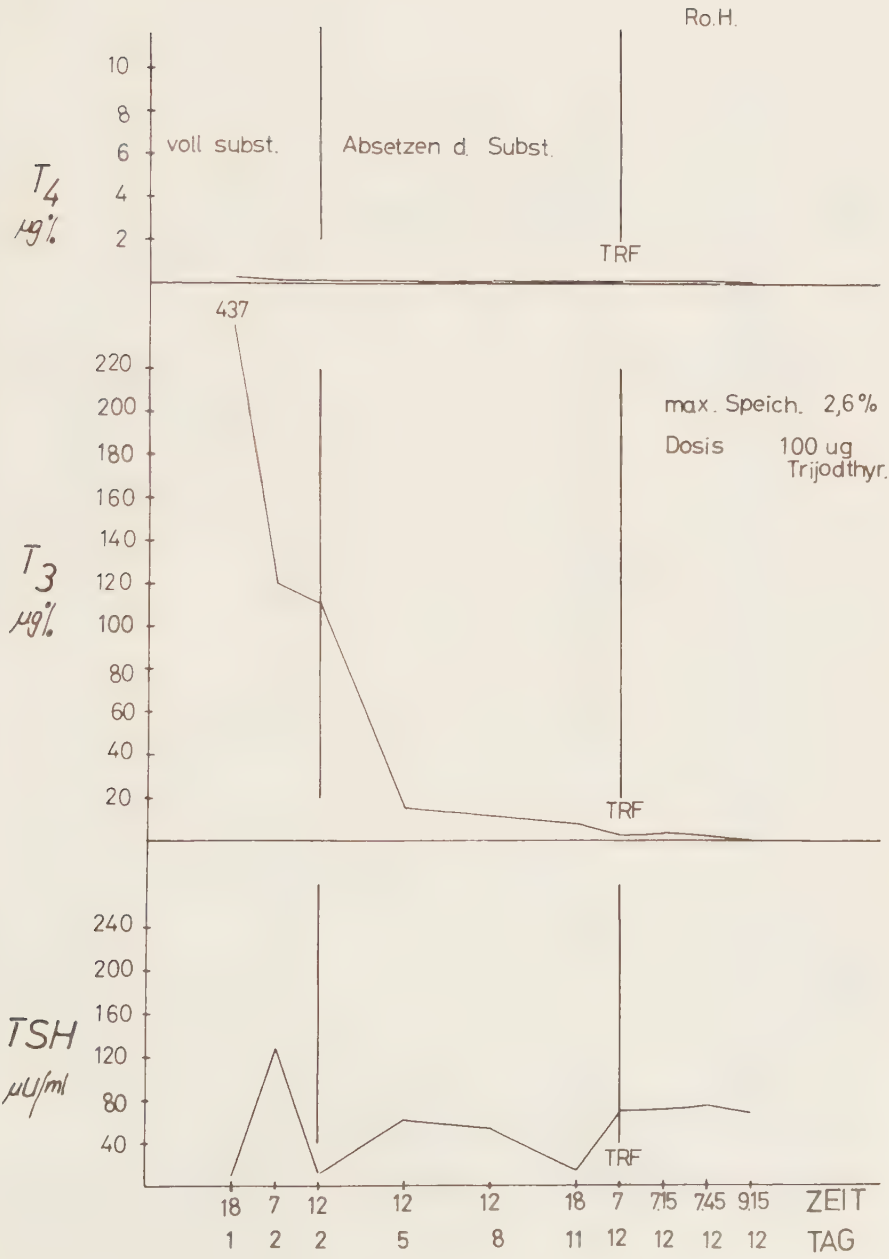

Z H
T_4
µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3
µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,4%
Dosis 60 µg
Trijodthyr.
TRF
TSH
µU/ml
240
200
160
120
80
40
893 811 448
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

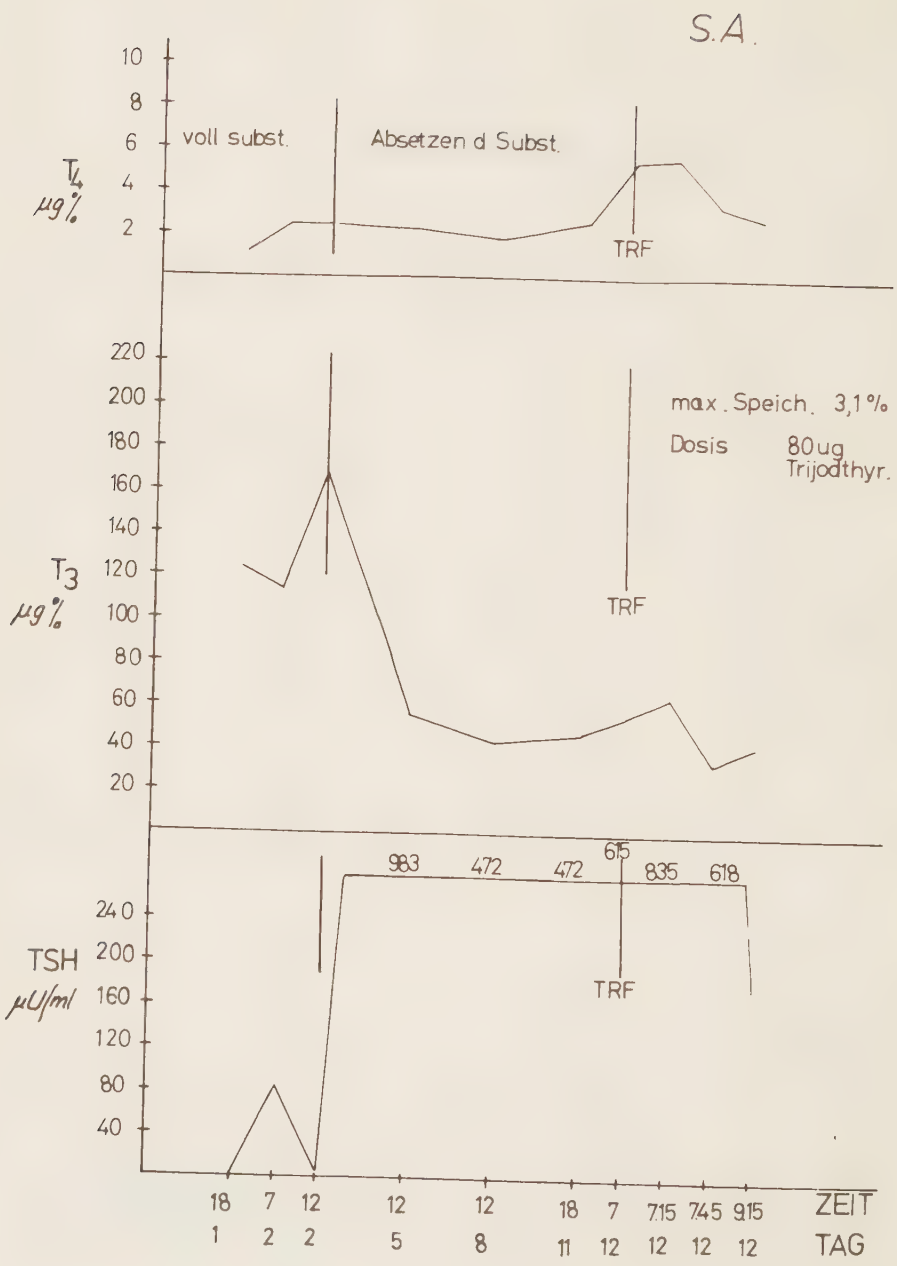

P.O.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
TRF
max. Speich. 1,5%
Dosis 150 ug Trijodthyr.
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

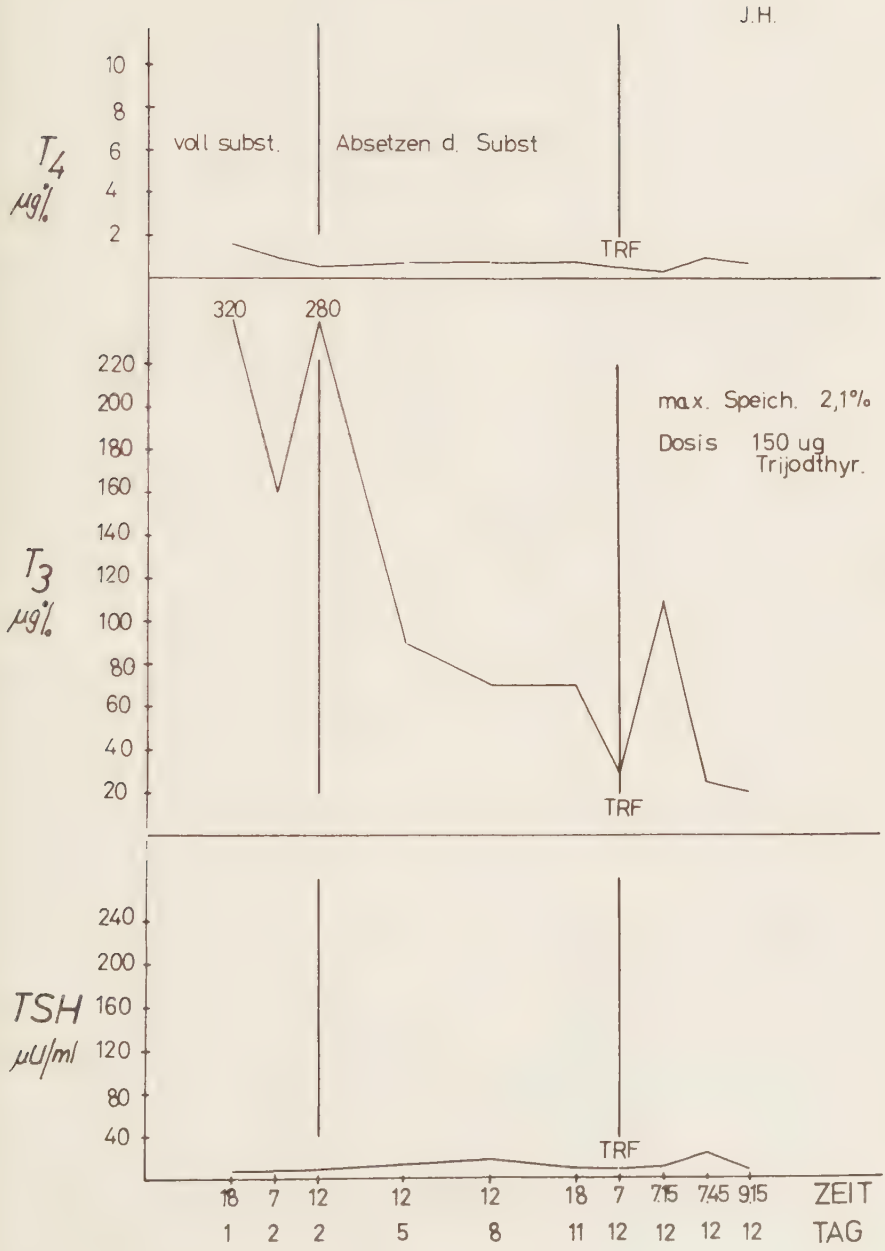

P.K.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3 µg%
270
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,3%
Dosis 90 ug
Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

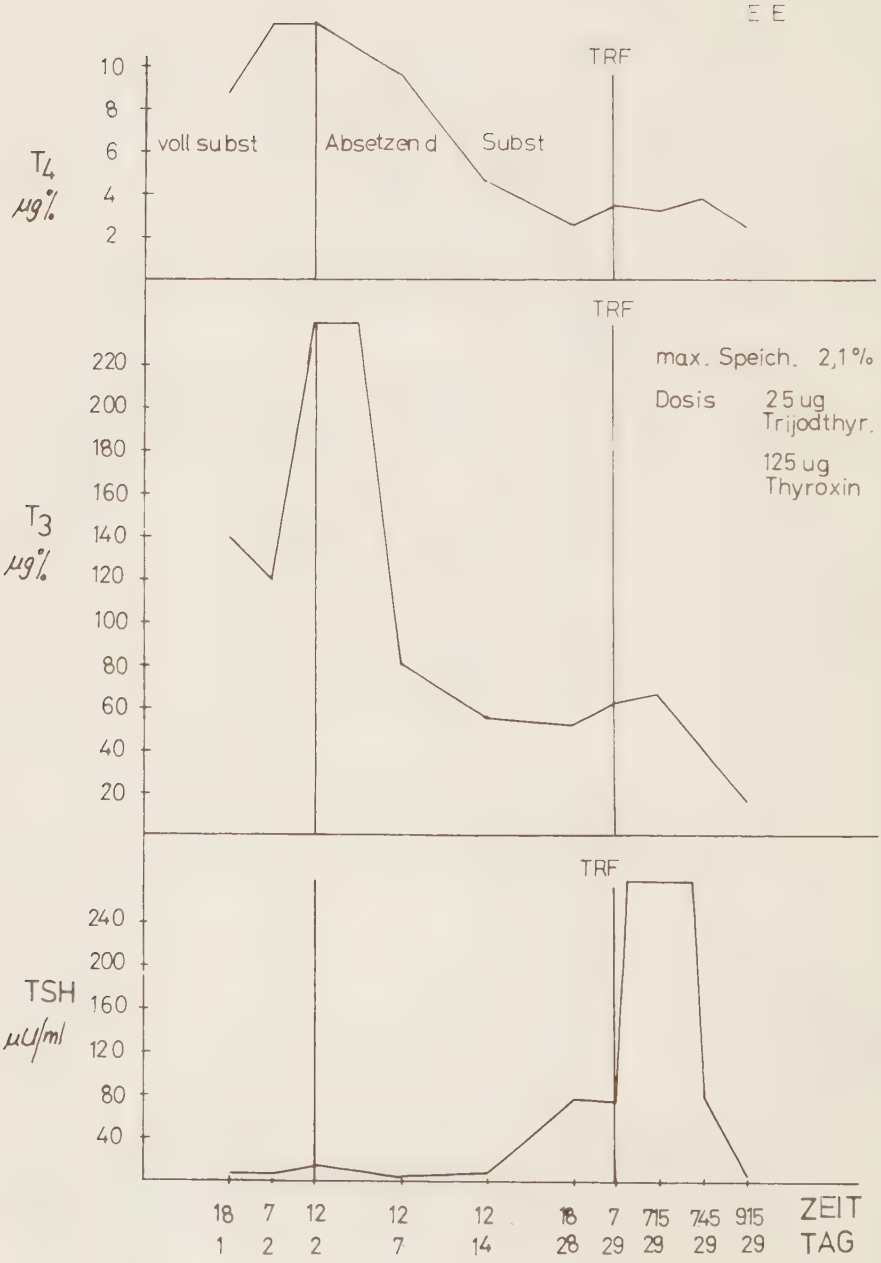

Ki. An.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
TRF
max. Speich. 2,7%
Dosis 120 µg Trijodthyr
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF 822
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG

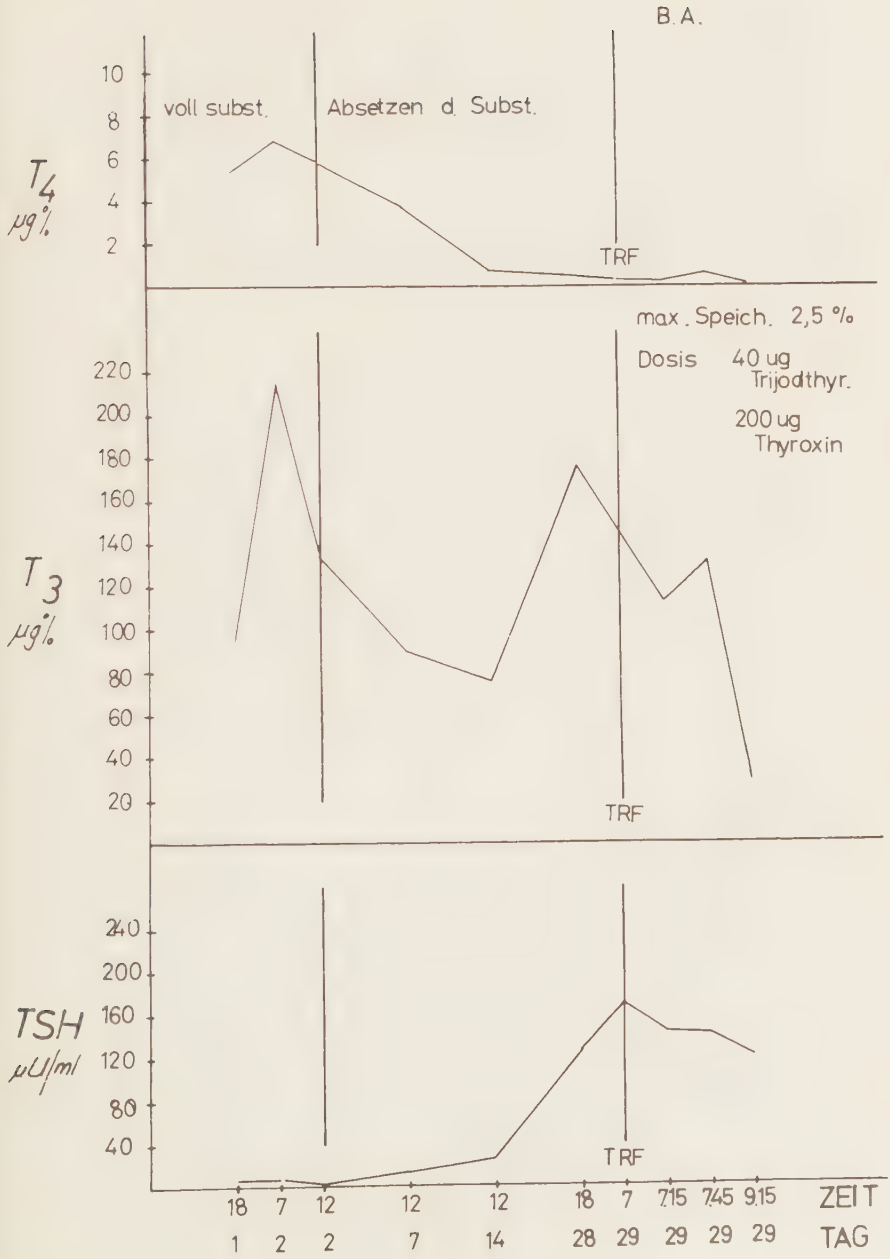

R H
T_4
µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
T_3
µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,7%
Dosis 100 ug
Trijodthyr.
TRF
TSH
µU/ml
240
200
160
120
80
40
850
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG


Ro.H.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
437
T_3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,6%
Dosis 100 ug Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG


S.A.
T4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d Subst.
TRF
T3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 3,1%
Dosis 80ug Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
983
472
472
615
835
618
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG


J.H.
T_4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst
TRF
T_3 µg%
320
280
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
max. Speich. 2,1%
Dosis 150 ug Trijodthyr.
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 5 8 11 12 12 12 12 TAG


E E
TRF
voll subst
Absetzend
Subst
T4
µg%
10
8
6
4
2
TRF
max. Speich. 2,1%
Dosis 25 ug Trijodthyr.
125 ug Thyroxin
T3
µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
TRF
TSH
µU/ml
240
200
160
120
80
40
18 7 12 12 12 18 7 715 745 915
1 2 2 7 14 28 29 29 29 29
ZEIT
TAG


B.A.
T4 µg%
10
8
6
4
2
voll subst.
Absetzen d. Subst.
TRF
max. Speich. 2,5 %
Dosis 40 ug Trijodthyr.
200 ug Thyroxin
T3 µg%
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
TRF
TSH µU/ml
240
200
160
120
80
40
TRF
18 7 12 12 12 18 7 7.15 7.45 9.15 ZEIT
1 2 2 7 14 28 29 29 29 29 TAG

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Da die Reaktionen der Patienten unterschiedlich waren, ist es sinnvoll die zwei verschiedenen Substitutionstypen einzeln zu behandeln, in dem man die einzelnen Hormonreaktionen untersucht.

Gruppe A : die mit reinem Trijodthyronin substituierten Patienten.

Gruppe B : die mit einem Kombinationspräparat von Trijodthyronin und Thyroxin substituierten Patienten.

1) Das T3-Verhalten bei Gruppe A :

Unter der Substitution lagen 6 Patienten im hyperthyreoten bis im oberen Normbereich. Die restlichen 6 Patienten waren entweder im Normbereich oder sogar hyperthyreot.
Bei allen Patienten steht aber fest, daß die T3-Werte nach 3 Tagen Absetzen der Substitution stark absanken.
Nach TRF-Gabe stiegen die T3-Werte bei 2 Patienten wieder auf fast normale Werte, wobei bei dem einen die T4-Werte mitstiegen und bei dem anderen unverändert waren. Bei den restlichen 10 Patienten blieben sie entweder unverändert oder sanken sie weiter.

2) Das T3-Verhalten bei Gruppe B :

Bei der ersten Patientin waren die Werte unter Substitution im hyperthyreoten Bereich, sanken jedoch kontinuierlich bis Ende des Testes ab. Bei der zweiten Patientin waren die Werte erst unter der Substitution im Normbereich, sanken nach der ersten und zweiten Woche ab, um in der vierten Woche parallel mit dem TSH-Anstieg wieder auf normale Werte zu steigen. Es handelt sich hierbei um die Patientin mit dem größten noch erhaltenen Schilddrüsenrest.

3) Das T4-Verhalten bei Gruppe A :

Bei 7 Patienten dieser Gruppe lagen die T4-Werte und blieben bis Ende des Testes nur in Spuren vorhanden. Bei 2 Patienten lagen die Werte unter Substitution deutlich im hypothyreoten Bereich, sanken nach Absetzen der Substitution weiter, nach TRF-Gabe stiegen sie jedoch bis auf den unteren Normbereich. Die restlichen 2 Patienten verhielten sich ähnlich, sowohl unter wie auch nach Absetzen der Substitution war T4 nur in Spuren vorhanden, stieg aber nach der TRF-Gabe leicht an.

4) Das T4-Verhalten bei Gruppe B :

Bei der ersten Patientin lagen die T4-Werte wie bei T3-Werte unter Substitution im hyperthyreoten Bereich, sanken jedoch parallel zu T3 ab, ohne hypothyreot zu werden. Bei der zweiten Patientin lagen die Werte unter Substitution im Normbereich, sanken im Laufe der nächsten 3 Wochen ab, aber parallel dazu stiegen die T3-Werte wieder auf.

5) Das TSH-Verhalten bei Gruppe A :

Bei 4 Patienten lagen die TSH-Werte unter Substitution erwartungsgemäß nieder, stiegen allerdings auch nach Absetzen zu schwach, erst auf TRF deutlich an. Bei den restlichen 8 Patienten waren sie unabhängig von der Substitution ständig erhöht. Nach TRF-Gabe haben alle Patienten eine Reaktion gezeigt.

6) Das TSH-Verhalten bei Gruppe B :

Bei beiden Patienten lagen die TSH-Werte unter Substitution nieder, die Reaktion auf das Absetzen der Substitution war umgekehrt propotional zum T3-T4-Spiegel. Auf die TRF-Gabe reagierten die niedersubstituierte Patientin sehr stark, die hochsubstituierte Patientin nicht.

5. DISKUSSION

Über die optimale Substitutionstherapie der hypothyreoten bzw. der thyreopriven Patienten ist die Diskussion lange nicht zu Ende. Für therapeutische Zwecke stehen uns heute Schilddrüsenhormone in 4 verschiedenen Zusammensetzungen zur Verfügung:

1. L-Thyroxin
2. L-Trijodthyronin
3. Kombinationspräparate aus L-Thyroxin und Trijodthyronin in einem Verhältnis von 4 : 1 bzw. 5 : 1, wobei sich die letztere Kombination in Deutschland als Standardpräparat durchgesetzt hat.
4. Thyreoidea siccate (Schilddrüsenextract).

Während die häufige Unwirksamkeit der Thyreoidea-sicca-Präparate bei der Behandlung der Hypothyreose überzeugend nachgewiesen wurde (55), sind die Meinungen über die Substitution mit den restlichen ersten Präparaten unterschiedlich, obgleich die meisten Autoren die Substitution mit L-Thyroxin den Vorzug geben.
Die Auffassung, daß unter normalen Bedingungen die Schilddrüse hauptsächlich T4 produziert, wurde von SURK et Mitarb. (87) bestätigt. Sie kamen zum Schluß, daß die Dejodierung von T4 im Gewebe eine obligatorische Zwischenstufe darstellt und, daß unter physiologischen Bedingungen der größte Teil des T3-Pools hieraus hervorgeht und, daß das Thyroxin möglicherweise nur als ein Prähormon des biologisch aktiven T3 aufzufassen ist. Die gleiche Arbeitsgruppe (86) konnte nachweisen, daß normalerweise sowohl der T4- als auch der T3-Spiegel keine tageszeitliche Schwankungen aufweisen. Bei Hypothyreosen kommt es unter Substitution mit T3, einem Kombinationspräparat oder Thyreoidea siccata zu seinem deutlichen Anstieg des Plasma-T3-Spiegels um 100 bis 500%

über mehrere Stunden, während dies bei Verabreichung eines reinen T4-Präparates nicht der Fall ist. Diese Befunde ließen darauf schließen, daß die Behandlung mit T4 allein den euthyreoten Zustand besser und gleichmäßiger wiederherstellt als alle anderen Substanzen.

Wie EVERED und Mitarb. (17) folgern auch WENZEL et Mitarb. (95) aufgrund ihrer Ergebnisse und der neueren Erkenntnisse über die obligate Thyroxin-Trijodthyronin-Konversion, daß eine Substitutionsbehandlung mit Trijodthyronin enthaltenden Präparaten nicht gerechtfertigt ist. WENZEL et Mitarb. untersuchten athyreoten Patienten, die wegen eines Schilddrüsenkarzinoms chirurgisch und radiotherapeutisch total thyreoedektomiert worden waren und einer Vollsubstitution bedurften.

Bei 3 Patienten, die 2 x 1 Tablette/Tag eines T4 : T3- (5 : 1)-Mischpräparates erhielten, blieben zwar die T4-Werte im Normbereich, die morgendlichen T3-Basiswerte lagen jedoch etwas oberhalb der authyreoten Bereiche, und stiegen 1 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme auf T3-Gipfel, die deutlich hyperthyreote Werte erreichte. Unter Monosubstitution mit L-Thyroxin normalisierte sich die T3-konzentration im Serum erst bei einer Tagesdosis von 250 ug in vier Fällen, von 200 ug in zwei Fällen, von 175 ug in weiteren zwei Fällen.

Das und die Auffassung, daß für ihn nicht auszuschließen ist, daß über Jahre induzierte T3-Erhöhungen für verschiedene Organsysteme schädigend sein können, rechtfertigen nicht eine Substitutionsbehandlung mit Trijodthyroxin enthaltenden Präparaten.

Für BÖRNER et Mitarb. (2-3) ist die Rezidivprophylaxe nach Strumektomie mit Schilddrüsenhormone von grundsätzlicher Bedeutung. Da der Zeitpunkt des Auftretens einer Rezidivstruma nicht vorher gesagt werden kann, muß die Behandlung lebenslang durchgeführt werden. Sie sind bestrebt den Hormonspiegel und damit die Wirkung

auf die Schilddrüse über den Rückkopplungsmechanismus möglichst gleichmäßig zu gestalten. Das hier durch ein Hormon mit längerer pharmakologischen Halbwertszeit, das Thyroxin (5-8 Tage) - Trijodthyronin im Vergleich 1 - 2 Tage besser möglich ist, steht für ihn außer Frage. Darüberhinaus stellten sie fest, daß bei den pharmakologisch kurzlebigen Trijodthyronin bei stärker wechselndem Hormonspiegel die Nebenwirkungen wie Einschlafstörungen, Herzklopfen, gesteigerte Nervosität und Tackykardie, besonders bei sensiblen älteren Patienten, häufiger sind als unter der Behandlung von Thyroxin.

Für BÖRNER ist weiter der T3-RIA der gegenwärtig empfindlichste Testparameter für die Frühdiagnostik der Hyperthyreose. Nicht möglich ist sein Einsatz allerdings dann, - und das ist ein weiterer Nachteil der Kombinationspräparate - wenn der Patient unter T3-Medikation steht; man wird fälschlicherweise erhöhte Werte messen. Aus diesen Gründen ist in der Behandlung von Schilddrüsenkrankheiten dem linksdrehenden Thyroxin der Vorzu zu geben. Lediglich beim Schilddrüsenmalignom gehen sie jeweils von T4 auf T3 über, W E N N die in regelmäßigen Abständen erforderliche Kontrollszintigraphie zur Metastasensuche ansteht, für die ein rasches Abklingen der Hormondosis gefordert wird.

Für HORN, PICKARDT und SCRIBA (42) bewähren sich die T4/T3-Kombinationspräparate bei der Schilddrüsenbehandlung vor allem, weil sie die beiden Schilddrüsenhormone in einem physiologisch etwa sinnvollen, d.h. an die Sekretionsraten angepaßten Verhältnis enthalten und, weil die Schilddrüsenhormonbehandlung unter Verwendung dieser Präparate den Einsatz konventioneller Labormethoden wie $PB^{127}J$-Bestimmung, Thyroxin-Bestimmung, T3-in-vitro-Test erlaubt. Sie sind weiter der Meinung, daß es bei den Patienten mit Struma maligna der Schilddrüsenbehandlung die Aufgabe zukommt, die Serum-TSH-Spiegel unter die Norm zu supprimieren.

Für diese Indikation werden in der Regel bei Ihnen Trijodthyronin-Präparate (Thybon Hoechst) eingesetzt, dann stellt die radioimmunologische Bestimmung des TSH-Spiegels hier die einzige wirksame Kontrollmöglichkeit der Dosierung dar. Eine weitere Indikation für die Behandlung der Struma maligna mit reinem L-Trijodthyronin ist hier auch wegen der kürzeren Halbwertszeit des T3, da kurzfristige nuklearmedizinische Kontrolluntersuchung möglich ist.
FRISCHAUF (22) steht den erstgenannten 3 Präparate ohne Einschränkung gegenüber und ist der Meinung, daß in der Behandlung sowohl der primären (und dazu zählen auch die Strumektomierten Patienten) wie auch der sekundären Hypothyreosen kein Unterschied bestehe.
Eine Vollsubstitution wird mit 200 - 500 ug T4 oder 60 - 80 ug T3 oder Kombinationspräparaten z.B. 1 - 1 1/2 Tabletten zu 100 ug T4 und 20 - 25 ug T3 täglich erreicht.

Die vorgelegten eigenen Ergebnisse wurden im Jahre 1975 gewonnen, als die Möglichkeit der Hypophysensuppression mit TSH-RIA zu überprüfen, neu war. Für die gewählten Substitution mit reinem Trijodthyronin sprachen erstens seine kurze Halbwertzeit, damit kurz nach Absetzen des Medikamentes keine suppressive Wirkung auf jodspeicherndes Gewebe mehr vorhanden ist und somit binnen weniger Tage wieder eine sinnvolle Radiojoddiagnostik durchgeführt werden kann, zweitens die Kontrollierbarkeit von Suppression und Metastasen an Hand der T4-Bestimmung. Mit dem Kombinationspräparat wurde nur ausnahmsweise substituiert, wie die Patienten, wegen Unverträglichkeit, mit reinen T3-Präparaten nicht zu recht kamen. Daß auf Mischpräparate gewechselt wurde, entsprach der damals üblichen Methode.

Die genauen Ergebnisse zeigen jedoch folgendes :

Die Substitution mit reinem Trijodthyroninpräparat reicht in der Mehrzahl der Fälle nicht aus, da die Patienten ständig hohe TSH-Spiegel zeigen. Wo die T3-Substitution zu reichen scheint, liegt offenbar eine verminderte Ansprechbarkeit der jeweiligen Hypophysen vor, da der TSH-Spiegel auch nach Absetzen von T3 nicht, wie normal zu erwarten ist, ansteigt. Bei einem Fall liegt offenbar eine T3-Abbaustörung vor, festzustellen an dem langsamen Abfall des T3-Spiegels im Laufe der Absetzung der Substitution. In diesem Falle würde eine Substitutionstherapie mit T3-Präparaten ausreichen. Die erhöhten TSH-Werte halten offenbar zuerst nur eine T3-Eigenproduktion aufrecht, nicht aber die T4-Eigenproduktion. Bei der Substitution mit dem Mischpräparat sind die TSH-Werte nieder, genauer gesagt im Normbereich, bei der hochdosierten Patientin sogar wünschenswert unter der Norm. Das aber und die normalen T4-Werte dürfen nicht eine optimale Substitution mit den Mischpräparaten vortäuschen, da hier in einem Fall die T3-Werte im Serum im oberen Normbereich, in dem anderen Fall sogar im hyperthyreoten Bereich liegen, so daß wir es mit einer hyperthyreose factitia zu tun haben. Das führt zur Feststellung, daß der T3-RIA eben so wichtig ist zur Frühdiagnostik der Hyperthyreose, wie der TSH-RIA.

Eine Umwandlung von T4 in T3 in der Peripherie fand offenbar bei der mit Mischpräparat hochdosierten Patientin statt, da nach dem Absinken der T3-Werte in den ersten zwei Wochen, ein Wiederanstieg der T3-Werte parallel zum Absinken der T4-Werte stattgefunden hat, parallel dazu sind aber auch die TSH-Werte angestiegen. Es handelt sich hier um die Patientin mit dem größten noch erhaltenen Schilddrüsenrest.

Wir stellen damit fest, daß eine optimale Substitutionstherapie alleine mit reinem Trijodthyronin oder mit Kombinationspräparaten nicht zufriedenstellend ist, obwohl der TSH-Spiegel bei einigen Patienten normald niedrig war. Unsere Erwartung geht davon aus, daß zur optimalen Substitution nach einer Struma maligna der TSH-Spiegel unter der Norm supprimiert werden muß, bei normalen Serum-T3 und T4-Werten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von 14 strumektomierten Patienten nach einer Struma maligna, die mit Radiojod und externer Bestrahlung behandelt wurden, wurde die Wirkung der Suppressionstherapie bei einer Substitution mit reinem Trijodthyronin (12 Patienten) und einem Kombinationspräparat (2 Patienten) untersucht, und an Hand des T4-Spiegels, des T3-Spiegels, des TSH-Spiegels und des TRF-Testes.

Es wurden folgende Ergebnisse gefunden :

Eine T3-Substitution reicht in vielen Fällen nicht aus, da sie nicht in der Lage ist, den TSH-Spiegel unter der Norm zu supprimieren. Eine Substitution mit einem Mischpräparat ist auch nicht geeignet, da zur Suppression von TSH mit hoher Dosis, die Gefahr einer Hyperthyreose factitia besteht.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANGER, K.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna
   Antrittsvorlesung 3. Mai 1976

2. BÖRNER, W., W. KOCH, E. MOLL, G. RUPPERT, D.SEYBOLD, J.SPITZ : Schilddrüsenhormone
   Med.Welt 25 (35), 1335 (1974)

3. BÖRNER, W. : Schilddrüsenhormone - Thyreostatika
   Med.Klinik. 69 (1974) 1407 - 1416

4. BOKELMANN, D., D. DÖRR, F. LINDNER, B. OELLERS, H.D. RÖHRER, H. RUDOLPH, F.A. TRUMM : Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna
   Dtsch.med.Wschr. 95, 666 - 671 (1970)

5. BOLER, J., F. ENZMANN, K. FOLKERS, C.Y. BOWERS, A.V. SCHALLY : The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide
   Biochem.biophys.Res.Commun. 37, 705 (1969)

6. BOWERS, C.Y., A.V. SCHALLY, F.ENZMANN, J.BOLER, F. FOLKERS : Porcine thyrotropin releasing hormone is (pyro) glu-his-pro (NH_2).
   Endocrinology 86, 1143 (1970)

7. BUCKWALTER, J.A., C.G. THOMAS : Selection of surgial treatment for well differentiated thyroid carcinomas
   Am.Surg. 176, 565 - 577 (1972)

8. BURGUS, R., T.F. DUNN, D. DESIDERIO, D.N. WARD, W. VALE, G. GUILLEMIN : Characterization of ovine hypothalamic hypophysiotropic TSH-releasing factor.
   Nature (Lond.) 226, 34 (1970)

9. CONARD, A.R., B.M. BOBYNS, W.W. SUTOW : Thyroid neuplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout
JAMA 214, 316 - 324 (197O

1O. CORREA, P., C.CUELLO, H.EISENBERG : Epidemiology of different types of thyroid cancer
in: Hedinger, Chr.E. (Ed). : 78, S. 81 - 93

11. CORWIN, T.R. : Medullary carcinoma of the thyroid (Collective review)
Surg.Gyn.Obstetr. 138, 453 - 458 (1974)

12. DABELS, J., P. PIETSCH, M. KRÜGER, L.HOLLDORF, G.THIEMANN, D.SCHWÄHN, H. KONRAD, K.H.KITTNER : Erfahrungen in der Diagnostik und interdisziplinären Kombinationsbehandlung maligner Strumen
Zschr.Ges.inn.med.Grenz. 29 (13), 537 (1974)

13. DONIACH, I. : Seit 195O vielfältige Arbeiten über Karzinogenese durch Strahlung
Zitiert und ausführlich kommentiert bei Lindsay, S.

14. DONIACH, I., D.G.A.EADIE, H.F. HOPE-STONE :
The development of multiple thyroid adenomata in primary hyperthyroidism in previonsly arradiated thyroid glands.
Brit.J.Surg. 53, 681 - 685 (1966)

15. EGLOFF, B. :Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe
Schweiz.med.Wschr. 91, 424 - 43O (1969)

16. EGLOFF, B., CHR. HEDINGER : Zum Begriff der wuchernden Struma Langhans
Schweiz.med.Wschr. 94, 1417 (1964)

17. EVERED, D., E.T. YOUNG, B.J. ORMSTON, R. MENZIES, P.A.SMITH, R.HALL : Treatment of hypothyreoidism : a reappraisal of thyroxine therapy
Brit.med.J. 3, 131 (1973)

18. FLEISCHER, N., R. BURGUS, W. VALE, T. DUNN, R.GUILLEMIN : Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor ob plasma thyrotropin levels in: man.J.clin. Endocr. 31, 109 (1970)

19. FOLKERS, K., F. ENZMANN, J. BOLER, C.Y. BOWERS, A.V. SCHALLY : Discovery of modification of the synthetic tripeptide-sequence of the thyrotropin releasing hormone having activity Biochem.biophys.Res.Commun. 37, 123 (1969)

20. FRAZELL, E.L., F.W. FOOTE : Papillary cancer of the thyroid. A review of 25 years of experience Cancer 11, 895 - 922 (1958)

21. FRANSSILA, K. : Value of histologic classification of thyroid cancer Acta path.microbiol.scan., Sect.A., Suppl. 225 (1971)

22. FRISCHAUF, H.: Klinik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen Subsidia Medica (Wien.med.Wschr.) 1, 5 (1974)

23. GOTTLIEB, J.A., C.S. HILL, M.L. IBANEZ, R.L.CLARK : Chemotherapy of thyroid cancer An evaluation of experience with 37 patients Cancer 30, 848 - 853 (1972) s.auch N.Engl.J.Med., January 24, 1974 (Adriamicyn)

24. HALL, R., J. AMOS, R. GARRY, R.L. BUXTON : Thyroidstimulating hormone responce to synthetic thyrotropin releasing hormone in: man.Brit.med.J. 1970 II, 274.

25. The clinical significance of the TRH. Symposium, VIII. Acta endocr.Congr., Copenhagen, 1971

26. HARNESS, J.K., N.W. THOMPSON, J.C. SISSON,
W.H. BEIERWALTES : Differentiated thyroid carcinomas
Treatment of distant metastases
Arch.Surg. 108, 410 - 417 (1974)

27. HAZARD, J.B.: Nomenclature of thyroid tumours
in: YOUNG S. and Inman D.R. (Ed.): 222, S. 3 - 37

28. HEBERGER, G., U. FIEDEL, O. GRIESBERG, B. GÜNTHER :
Die operative Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 22, 2346 - 2354 (1972)

29. HEDINGER, CH. : Endokrine Organe
in: Doerr W. (Ed.) : Organpathologie Bd. 2
Stuttgart: Thieme Verlag 1974

30. HEDINGER, CH., L.H. SOBIN : Hiytological typing of
thyroid tumours
WHO Genf 1974

31. HEDINGER, CHR.E. (Ed.) : Sarcomas of the thyroid gland
in: Hedinger 78, S. 47 - 52

32. HEDINGER, EGLOFF B. : Normale und pathologi sche Anatomie
der Schilddrüse
in: Oberdisse / Klein 144, S. 6 - 49

33. HEDINGER, CHR. E. (Ed.) :
Thyroid cancer. UICC Monograph, Series, Vol 12
Berlin-Heidelberg-New York : Springer 1969

34. HEILMANN, H.P., H. SCHLEUSENER : Schilddrüsenerkrankungen.
Übersicht über Diagnostik und Therapie.
Medicus Verlag GmbH., Berlin (1968) S. 111

35. HEINZE, H.G., H.W. PABST : Malignome der Schilddrüse, Problematik-Diagnostik-Therapie
Münch.med.WSchr. 112, 1471 - 1480 (1970)

36. HEISSEN, E., W. POLL, M.W. STRÖTGES : Die chirurgisch-radiologische Kombinationsbehandlung maligner Schilddrüsentumore
Chorurg 44, 49 - 52 (1973)

37. HEISSEN, E., M. STRÖTGES, H. KAUFMANN : Ergebnisse der postoperativen Strahlenbehandlung maligner Schilddrüsentumore
Strahlentherapie 143, 593 - 601 (1972)

38. HEMPELMANN, L.H. : Radiation - induced thyroid neoplasms in man
in: Young S., In man D.R. (Ed.) : 222, 267 - 276

39. HEMPELMANN, L.H. : Radiation exposure and thyroid cancer in man
in: Hedinger CHR.E. (Ed.) : 78, 103 - 111

40. HILL, L.D., H.G. BEEBE, R. HIPP, H.W. JONES : Thyroid suppression Arch.Surg. 108, 403 - 405 (1974)

41. HOENSCH, H. : Das Karzinom der C-Zellen (parafollikulären Zellen) der Schilddrüse
Dtsch.med.Wschr. 96, 126 - 129 (1971)

42. HORN, K., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA : Therapie mit Schilddrüsenhormonen
Z.Allgemeinmed. 49 (37), 1722 (1973)

43. IBANEZ, M.L., V.W. COLE, W.O. RUSSEL, R.L. CLARK : Solid carcinoma of the thyroid gland. Analyses of 53 cases
Cancer (Philad.) 20, 706 - 723 (1967)

44. JEREB, B., T. LOEWHAGEN : Carcinoma of the thyroid in children and young adults, A review of 32 patients Acta Radiol. (Ther.) 11, 411 - 421 (1972)

45. JUNINGER, TH., H. FINSTERER, H. PICHLMAIER : Die Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen Münch.med.Wschr. 115, 306 - 310 (1973)

46. KLEIN, E. :

Verh.Dtsch.Ges.inn.med. 66, 336 (1960)

47. KLEIN , E. : Die konservative Behandlung der Schilddrüsenkrankheiten Chirurg 39, 149 - 157 (1968)

48. KLEIN, E., J. KRACHT, J.L KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, P.C. SCRIBA : Praxis der Schilddrüsendiagnostik Zusammenfassende Richtlinien aufgrund einer Konferenz von 26 deutschen Schilddrüsenexperten Dtsch.med.Wschr. 98, 62 - 70 (1973)

49. KLINCK, G.H. : Hemangioendothelioma and sarcoma of the thyroid in: Hedinger CHR.E. (Ed.) : 78, 60 - 64

50. KRISHNAMURTHY, G.T., W.H. BLAHD : Diagnostic and therapeutic implications of longterm radioisotope scanning in the management of thyroid cancer J.Nucl.Med. 13, 924 - 927 (1972)

51. LADURNER, D., G. RICCABONA : Aarl.ÄB. 26 (12), 816 (1973)

52. LINDSAY, S. : Papillary thyroid carcinoma revisited
in: Hedinger, CHR. E. (Ed.) : 78, 29 - 32

53. LINDSAY, S. : Jonizing radiation and experimental thyroid neoplasms : a review
in: Hedinger, Chr. E. (Ed.) : 78, 161 - 171

54. LINDSAY, S., I.L. CHAIKOFF : The effects of irradiation on the thyroid gland with particula reference to the induction of neoplasms : a review
Cancer Res. 24, 1099 - 1107 (1964)

55. MAC GREGOR, A.G. : Why does any body use Thyroid B.P. ?
Lancet 1961/I, 329

56. MC DERMOTT jr., W.V., W.S. MORGAN, E. HAMLIN, O.COPE : Cancer of the thyroid
J.Clin.Endocr.Metab. 14, 1336 - 1354 (1954)

57. MANOLAKIS, P. : Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Schilddrüsen-Malignomen am Tübinger Strahleninstitut 1956 - 1962
Inauguraldissertation Tübingen 1963

58. MEISSNER, W.A. : Undifferentiatet carninomas of the thyroid
in: Hedinger Chr. E. (Ed.) : 78, 36 - 43

59. MÜHLEN, A. von zur, R.D. HESCH, D. EMRICH, W. CREUTZFELD : Wirkung von synthetischem "thyreotrophin releasing factor" auf Plasmaspiegel von thyreotropen Hormonen und Wachstumshormon bei Gesunden, Patienten mit Hyperthyreose und primärer Hypothyreose.
Dtsch.med.Wschr. 95, 2623 (1970)

60. HESCH, R.D., J.KÖBBERLING, D.EMRICH : Thyrotrophin Releasing Factor (TRF) in the diagnosis of thyroid disorders : Its application in different states of Graves' diesease. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 155, 6 (1971)

61. MILHAUD, G., M. TUBIANA, C.PAOMENTIER, G.COUTOIS, J.LACOUR : Thyrocalcitionin-secreting thyroid carcinoma in : Hedinger CHR. E. (Ed.) : 78, 237 - 242

62. NADLER, N.J., M.G. MANDAVIA, C.P. LEBLOND : Influence of pre-irradiation on thyroid tomourigenesis by low iodine diet in the rat
in: Hedinger CHR.E. (Ed.) : 78, 125 - 130

63. NISHIYAMA, R.H., E.L. DUNN, N.W. THOMPSON : Anaplastic spindle-cell and giont-cell tumors of the thyroid gland
Cancer 30, 113 - 127 (1972)

64. OBERDISSE, K., E. KLEIN : Die Krankheiten der Schilddrüse Stuttgart: Thieme Verlag 1967

65. PETITE J., M. JENNY, C. BOUZAKOURA : Evolution et traitement du cancer de la thyroid Etude clinque de 84 cas Schweiz.med.Wschr. 98, 672 - 679 (1968)

66. PLANIOL, TH., G.GARNIER : La thermographie du corps thyroide
Ann.Radiol. (Parais) 14 , 671 - 682 (1971)

67. PLANIOL, TH., G. GARNIER, L. POURCELOT : L'association de la thermographie et de l'échographie bidimensionelle à la scintigraphie dans l'étude des nodulls froids thyroidiens
Ann.Radiol. (Paris) 14, 695 - 708 (1971)

68. DE QUERVAIN, F. : Die Struma maligna
Stuttgart: Enke Verlag 1941

69. RAFLAS, S. : Anaplastic tumours of the thyroid
Cancer 23, 668 - 677 (1969)

70. RANKE, E., M. TRIELOFF, E. WULSCH : Intrathryeodale Ausbreitung maligner Schilddrüsentumore
Münch.med.Wschr. 115, 2016 - 2020 (1973)

71. RAWSON, R.W., R. LEEPER : Factors influencing benignancy verrus malignancy of thyroid neoplasms
in: Young S., In mna D.R. (Ed.) : 222

72. RICCABONA, G. : "Schilddrüse" in der Chirurgie der Gegenwart Bd. VII.
Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, S. 1 (1973)

73. ROOSCHÜTZ, G. : Das Schilddrüsenmalignom
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1976

74. RUDOLPH, H., D. BOCKELMANN, H. ROTTLÄNDER, U. BUHMANN : Infrarot-Untersuchungen in der Differentialdiagnose der szintigraphisch kalten Knoten der Schilddrüse
Langenbecks Archi.Chir., Suppl. 53 - 56 (1973)

75. RUSSEL, W.O., M.L. IBANEZ, R.L. CLARK, E.C. WHITE : Thyroid carcinoma : classification, intraglandular dissemination, and clinico pathological study based upon whole organ sections of 80 glands
Cancer 16, 1425 - 1460 (1963)

76. RUSSEL, W.O., M.L. IBANEZ, R.L. CLARK, C.S. HILL jr., E.C. WHITE : Follicular (organoid) carcinoma of the thyroid gland. Report of 84 cases.
in: Hedinger CHR. E. (Ed.) : 78, 14 - 25

77. SABEL, W. : Ergebnisse der Szintigraphie in der präoperativen Strumadiagnostik
Dissertation Tübingen 1967

78. SAMUELS, B.J. : Thermography : a valuable tool in the detection of thyroid disease
Radiology 102, 59 - 62 (1972)

79. SAXEN, E., K. FRANSILLA, M. HAKAMA : Effect of typing of registry material on the results of epidemiological comparisons in thyroid cancer
in: Hedinger Chr.E. 78, S. 98 - 103

80. SCHERER, E., H.J. FIEBELKORN, B. GÖBEL : Beitrag zur Klinik, Prognose und Therapie der Struma maligna
Strahlentherapie 100, 34 (1956)

81. SCHNEIDER, C. : Radioisotopenbehandlung von Schilddrüsenerkrankungen
Saarl. ÄB. 26 (12), 810 (1973)

82. SILLIPHANT, W.M., G.H. KLINCK, M.S. LEVITIN : Thyroid carcinoma and death
A clinicopathological study of 193 autopsis
Cancer 17, 513 - 525 (1964)

83. SLOAN, L.W. : "of the origin. Characteristics and behavior of thyroid Cancer."
J.Clin.Endocrinol. 14, 1509 (1954)

84. SOCOLOW, E.L., A. HASHIZUME, S. NERIISHI, R. MIITANT : Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki
New.Engl.J.Med. 268, 406 - 410 (1963)

85. STROHM, Ch., H. CZEMPIEL : Zur Therapie der malignen Schilddrüsentumoren
Ärztl.Forsch. 17, 240 (1963)

86. SURKS, M.I., A.R. SCHADLOW, J.H. OPPENHEIMER: A new radioimmunoassay for plasma L - T_3 : measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement
J.clin.Invest. 51, 3105 (1972)

87. SURKS, M.I., A.R. SCHADLOW, J.M. STOCK, J.H. OPPENHEIMER: Determination of iodothyronine absorption and conversion of L - T_4 and L - T_3 using turnover rate techniques
J.clin.Invest. 52, 805 (1973)

88. THEISINGER, W., H.E. FLEIGE : Möglichkeiten der Thermographie in der Schilddrüsendiagnostik im Vergleich zur Schilddrüsenszintigraphie
Med.Klin. 69, 979 - 982 (1974)

89. UEHLINGER, E. : Diskussionsbeitrag zur Nomenklatur (im Auftrag des WHO International Reference Centre for Thyroid Gland Tumours)
in: Hedinger Chr. E. (Ed.) : 78

90. VARMA, V.M., W.H. BEIERWALTES, M.M. NOVAL, R.H. NISHIYAMA, J.E. COPP : Treatment of thyroid cancer. Death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodine 131-J.
JAMA 214, 1437 - 1442 (1970)

91. VILLARD, G.: Le sarcome thyroidien : fréquence et problèmes de diagnostic histologique
Schweiz.Med.Wschr. 100, 369 - 376 (1970)

92. VOELKEL, E.F., A.H. TASHIJIAN jr., F.F. DAVIDOFF et al. : Concentrations of calcitonin and catecholamines in Pheochromocytomas, a mucosal neuroma and medullary thyroid carcinoma
J.Clin.Endocr.Metab. 37, 297 - 307 (1973)

93. WALTHARD, B. : Die Schilddrüse
in: Doerr, Seifert, Uehlinger (Ed.), Spezielle pathologische Anatomie, Vol. 4
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (Struma maligna) 394 - 416 (1969)

94. WEGELIN, C. : Schilddrüse
in: Henke F. u. O. Lubarsch: Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie
Bd. VIII, Berlin: Springer (1926)

95. WENZEL, K.W., H. MEINHOLD, K. OEFF : Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen: Serum Trijodthyronin unter Substitutionstherapie
Dtsch.Med.Wschr. 99, (14), 705 (1974)

96. WILLIAMS, E.D.: Diarrhoea and thyroid carcinoma
Proc.roy.Soc.Med. 59, 602 - 603 (1966)

97. WILSON, S.M. : Carcinoma of the thyroid. Modalities of therapy
Surg.Clin.N.Amer. 53, 169 - 174 (1973)

98. WINSHIP, T., ROSVOLL R.V. : Papillary carcinoma of the thyroid
in: Hedinger Chr.E. (Ed.) : 78, 32 - 36

99. WINSHIP, T., R.V. ROSVOLL : Cancer of the thyroid in children
in: Hedinger Chr. E. (Ed.) :78, 75 - 78

100. WINSHIP, T., R.V. ROSVOLL : Thyroid carcinoma in children : Final report on a 20 year study
Clin.Proc.Child.Hosp. 26, 327 - 348 (1970)

101. WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRS, B.M. BLACK, W.M. MC CONAKEY, F.R. KEATING : Classification and prognosis of thyroid carcinoma : a study of 885 cases observed in a thirty-year period
Amer.J.Surg. 102, 354 - 387 (1961)

102. WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRS, B.M. BLACK, W.M. MC CONAKEY, F.R. KEATING : Long-term survival rates
in: Herdinger Chr. E. (Ed.) : 78, 326 - 330

103. ZABRANSKY, S. : Welche Bedeutung hat die Bestimmung des TSH im Plasma für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Schilddrüsenfunktion
Mschr.Kinderheilkd. 122 (7), 617 (1974)

104. ZUKSCHWERDT, C., V. BAY, H.G. FRANKE, R. MOUTZ, C. SCHNEIDER : Die maligne Struma
Chirurg 39, 163 - 167 (1968)

Die vorliegende Arbeit entstand nach Anregung und Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. U. Feine (Nuklear-medizinische Abteilung des medizinischen Strahleninstituts Tübingen).
Tatkräftige Hilfestellung durch Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Anger im o.g. Institut, dem mein besonderer Dank gilt.
Zu danken ist auch Herrn Dr. med. K. von Puttkammer (Universitäts-Kinderklinik Tübingen) für die radio-immunologischen Bestimmungen von TSH und T3 in seinem Labor.

L e b e n s l a u f

Am 13.1.1949 wurde ich, Saleh Mutturdi, als Sohn des Kaufmanns Boubaker Mutturdi und seiner Ehefrau Fatima El-Grietly in Benghazi Libyen geboren.

1954 primery school for boys in Benghazi.

1965 Abitur an der secondary school for boys in Benghazi.

November 1965 Stipendium der libyschen Regierung zum Medizinstudium in der BRD.

Dezember 1965 bis April 1966 Goethe Institut Passau zum Erlernen der deutschen Sprache.

Mai 1966 bis April 1967 das Studienkolleg für ausländische Studierende an der Christian-Albrecht Universität Kiel.

SS 1967 Immatrikulation im Fachbereich Biologie an der Christian-Albrecht Universität Kiel.

WS 1967/1968 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

29.1.1975 die ärztliche Prüfung an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Als Medizinalassistent war ich vom:

1.4.1975 bis 31.8.1975 an der Nuklearmedizinischen Abteilung des Strahleninstituts der Universität Tübingen.

15.9.1975 - 31.12.1975 an der Universitätskinder-Klinik Tübingen.

1.1.1976 bis 30.4.1976 an der B.G. Unfall-Klinik Tübingen.

1.6.1976 bis 30.9.1976 an der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen.